

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Kaiserin Auguste Viktoria Haus
Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN
EINFLUSS DER FOTOTHERAPIE AUF DIE
SERUMKONZENTRATION ANTIBIOTISCHER MITTEL
— EXPERIMENTELLE STUDIEN AN JUNGEN
GUNN-RATTEN —

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
BARBARA SIXT

Breslau

1903

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Kaiserin Auguste Viktoria Haus
Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN
EINFLUSS DER FOTOTHERAPIE AUF DIE
SERUMKONZENTRATION ANTIBIOTISCHER MITTEL
– EXPERIMENTELLE STUDIEN AN JUNGEN
GUNN–RATTEN –

INAUGURAL–DISSERTATION
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
BARBARA SIXT
Breslau

Referent: Professor Dr. med. L. Ballowitz

Korreferent: Professor Dr. med. H. Lode

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29. November 1983

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	5 - 8
II. Methodik und Material (Versuchsbeschreibung)	9 - 27
III. Ergebnisse	28
A) Ampicillin im Serum	
1. 100 mg Ampicillin	29 - 39
2. 200 mg Ampicillin	39 - 44
3. Hämatokrit	45 - 50
B) Cefazolin im Serum	51 - 54
Hämatokrit	
C) Gentamycin im Serum	55 - 58
Hämatokrit	
D) Wasserhaushalt und Gewicht	59
E) Bilirubin im Serum	60 - 62
IV. Diskussion	63 - 75
V. Zusammenfassung	77 - 80
VI. Literaturverzeichnis	81 - 87



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Im Laufe der letzten 20 Jahre wurde die Wirksamkeit der Fototherapie in der Kontrolle, Verhütung und Behandlung der Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen in zahlreichen Studien aufgezeigt und weltweit genutzt. Unter Anwendung von blauem Licht im Wellenlängenbereich von 420 - 480 nm (oder weißem Licht, in dem der darin enthaltene blaue Anteil ausschlaggebend ist) ist es möglich, auf dem Wege einer Fotoisomerisation, in geringerem Umfang wahrscheinlich auch durch Fotooxidation, unkonjugiertes Bilirubin unter Umgehung der Metabolisierung zu Glukuronsäure-Konjugaten in wasserlösliche, stärker polare Derivate umzuwandeln und rasch über Galle und Harn zu eliminieren (Ballowitz 1,4; Brodersen 13; McDonagh 15). Damit wird die Serumbilirubin-Konzentration reduziert, die bei Frühgeborenen bereits zwischen 10 - 14 mg/dl und bei Reifgeborenen bei 15 mg/dl und mehr eine Bilirubinzephalopathie hervorrufen kann (8).

In diesem Zusammenhang beschäftigen sich verschiedene Gruppen mit den Untersuchungen möglicher weiterer fotochemischer (Re-)Aktionen im Organismus während der Fototherapie. Von besonderer Bedeutung sind die Studien über den Einfluß der Fototherapie auf Arzneimittel.

Studien über direkte oder sensibilisierende Wirkungen der UV-Strahlen sowie im angrenzenden Bereich des sichtbaren Lichtes auf verschiedene biologische Substrate zeigten schon frühzeitig (in den 30er Jahren) die Lichtempfindlichkeit einiger Arzneimittel auf, so z. B. die des Tetracyclins und der Sulfoamide (9; 34).

Inzwischen wurde die Lichtempfindlichkeit weiterer Substanzen bewiesen. Hier sind die Porphyrine zu nennen und Farbstoffe wie Riboflavin. Von letzterem ist bekannt, daß es Licht absorbiert und durch die so empfangene Energie eine Fotodegradation anderer Substanzen beschleunigen kann. Das Flavin wirkt als Fotosensibilisator. Dieser Vorgang wurde besonders im

Zusammenhang mit dem fotochemischen Abbau des Bilirubins (7; 24; 57) und in jüngster Zeit auch in Aminosäure-Lösungen (Infusionen) beobachtet, die Fotosensibilisatoren in Form von Multivitaminen enthielten (11).

Weiterführende Untersuchungen ließen erwarten, daß auch andere Substanzen ähnlichen fotochemischen (Re-)Aktionen unterliegen könnten. Aus dem Bereich der Arzneimittel stehen die Präparate im Vordergrund des Interesses, die während einer Fototherapie häufig verwendet werden. Es sind dies z. B. Antibiotika, die in der Verhütung und Behandlung von Neugeboreneninfektionen eine Rolle spielen.

Die bisherigen Untersuchungen auf diesem Gebiet zeigten keine einheitlichen Ergebnisse.

Während Ballowitz und Hanefeld (2) ebenso wie Lucey (29) an einer Reihe von Antibiotika (und Sulfonamiden) keine fotochemischen (Re-)Aktionen unter Lichtbehandlung feststellen konnten, hat Windorfer (53) im Tierexperiment bei unveränderter Serum-Halbwertszeit nach der Lichtbehandlung einen unerwartet hohen Anstieg der Serumkonzentration von Ampicillin (bei einer wiederholten Gabe gleicher Dosierung) nachgewiesen.

Auch die LD 50 einiger Arzneimittel wird durch die Fototherapie beeinflusst.

Hollwich (22) und Scheving (44) stellten fest, daß die Letalitätssrate nach Gabe von Phenobarbital, Amphetamin und Acetonitril bei Mäusen und Ratten unter Lichteinwirkung wesentlich niedriger liegt als im Dunkeln.

Lucey (28) vergleicht diese Beobachtungen mit der unter Licht stattfindenden verstärkten Ausscheidung unkonjugierten Bilirubins durch die Leber (Mc Donagh, 15,16; Ostrow, 37) und geht davon aus, daß eine reversible Aktivierung hepatisch-metabolischer Prozesse auch von Seitenwegen für Pharmaka stattfindet.

Diese Erwägungen wurden u. a. von Ballowitz und Hanefeld diskutiert, die weitere Untersuchungen anregten (2).

So testete man in ihrem Arbeitskreis in Tierexperimenten die Toxizität einzelner Antibiotika sowie deren galenischer Zusatzstoffe (die mit dem Bilirubin um die Proteinbindung konkurrieren) anhand von Konzentrations-Letalitätskurven. Dabei wurde die LD 50 im Dunkeln und unter Lichteinwirkung geprüft. Es stellte sich heraus, daß bei einigen Präparaten - z. B. Gentamycin bzw. dessen Stabilisatoren - die LD 50 im Dunkeln und unter Licht different ist. Man beobachtete eine verminderte Letalität unter Fototherapie (45).

Es ist denkbar, daß auch hier die Fototherapie, neben der Wirkung auf das Bilirubin, in den Metabolismus von Arzneimitteln eingreift.

Bei Untersuchungen über den Einfluß der Fototherapie auf das Verhalten von Arzneimitteln erscheint es notwendig, zusätzlich die Effekte der Bestrahlung auf die Blutzirkulation und den Flüssigkeitshaushalt zu berücksichtigen.

Oh und Mitarbeiter (35;36) sowie Wu und Mitarbeiter (58) berichteten in ausführlichen Studien über einen stärkeren Wasserverlust im Stuhl und eine vermehrte 'perspiratio insensibilis' während der Fototherapie.

Letzteres erklärt Oh mit dem direkten Effekt der Lichtstrahlen auf der Hautoberfläche und mit der Umwandlung der zugeführten Lichtenergie in chemische bzw. thermische Energie im Gewebe. Die zugeführte (Wärme-)Energie muß vom Organismus kompensiert werden. Die erforderlich erhöhte Wärmeabgabe wird mit einer erhöhten Atemfrequenz und einer peripheren Vasodilatation erreicht, die einen erheblichen Anstieg der Blutzirkulation und der 'perspiratio insensibilis' hervorruft (35;36).

Windorfer (53; 54) konnte die Änderung der peripheren Blutzirkulation während der Fototherapie bestätigen und darüber hinaus einen Anstieg des Hämatokritwertes feststellen, den er im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Flüssigkeitsverlusten und mit möglichen Änderungen in der Flüssigkeitsverteilung zwischen dem Intrazellular- und Extrazellularraum versteht (54).

Die gestörte Wasserbalance und die veränderte Blutzirkulation während der Fototherapie führen zu der Überlegung, daß hierdurch Arzneimittel zusätzlichen Einflüssen unterworfen sind.

Die genannten Wirkungen lassen erwarten, daß die Fototherapie in Einzelfällen eine Änderung der Dosierung von Medikamenten notwendig machen könnte.

Aus diesem Grunde habe ich in der vorliegenden Arbeit an 3 bis 5 Tage alten Gunn-Ratten das Verhalten der Serum-Antibiotika-Konzentration von Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin - mit und ohne Fototherapie - untersucht.

II. Methodik und Material (Versuchsbeschreibung)

Tiermodell

Als Versuchstiere dienten homo- und heterozygote Gunn-Ratten. Gunn-Ratten sind Mutanten des Wistar-Stammes und leiden an einem genetisch bedingten (rezessiv vererblichen) Mangel an UDP-Glucuronyltransferase.

Während die heterozygoten Tiere nur einen partiellen Enzymmangel und keine erhöhten Serumbilirubin-Werte aufweisen, zeigen die homozygoten Tiere auf Grund der ihnen fehlenden UDP-Glucuronyltransferase zeitlebens hohe Serumbilirubin-Konzentrationen (Hyperbilirubinämie), die in den meisten Fällen zu einer Bilirubinencephalopathie (dem sog. Kernikterus) führen. Diese Tiere sind unfähig, das indirekte Bilirubin in direktes Bilirubin, d. h. in die wasserlösliche glucuronidierte Form umzuwandeln und mit der Galle auszuschcheiden.

Auch wenn tierexperimentelle Aussagen nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind, hat sich gerade hinsichtlich der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie die Gunn-Ratte als wertvolles Tiermodell erwiesen (Ballowitz, 3; Johnson, 23; Ostrow, 38).

In der hier zu beschreibenden Versuchsreihe sind die homo- und heterozygoten Tiere in 2 Gruppen aufgeteilt. Ein Teil der Tiere wird in einem abgedunkelten Areal gehalten, der andere Teil erhält eine Fototherapie.

Lichtquelle/Lichtkäfig-Dunkelkäfig

Für die Fototherapie ist blaues Licht im Bereich des Absorptionsmaximums des Bilirubins (nahe 460 nm) am wirksamsten (Ballowitz und Mitarb. 2,6).

Es wurde eine kontinuierliche Bestrahlung in einer genormten Bestrahlungseinheit mit Leuchtstofflampen des Typs Philips

BAM-blue (20 W/52) vorgenommen. Jeweils 6 Leuchtstoffröhren waren über und unter dem Käfig in einer Entfernung von 30 cm vom Käfigboden angebracht. Die effektive Strahlungsenergie E_{Bili} (die mit dem von Ballowitz und Mitarb. entwickelten Spezial-Radiometer gemessen wurde (4)) betrug $4,0 \text{ mW/cm}^2$, die Bestrahlungsdauer 2 (-4) Stunden.

Der Lichtkäfig bestand aus transparentem Makrolon ohne Einstrreu, war nach oben hin offen und nach außen abgeschirmt. Die Temperatur im Käfig lag zwischen 35° und 39° C und konnte mit einem neben dem Käfig aufgestellten Ventilator annähernd konstant gehalten werden. Die Luftfeuchtigkeit betrug 38 % bis 45 %.

Das von der Lichtkammer räumlich getrennte abgedunkelte Areal bestand aus einem (Brut-)Metallschrank, der während der Versuchsdauer mit Temperaturen zwischen 38° und 39° C und einer Luftfeuchtigkeit von 37 % bis 45 % weitgehende Übereinstimmung mit den Werten unter Lichteinwirkung zeigte. (Dunkelkäfig)

Auswahl und Dosierung der injizierten Präparate

Die in den Versuchen verwendeten Präparate sind Vertreter der Gruppen der Penicilline, Cephalosporine und Aminoglycoside. Die Wahl der einzelnen Präparate

Ampicillin	(Binotal, Bayer)
Cefazolin	(Gramaxin i.V.250, Boehringer/Mannheim)
Gentamycin	(Refobacin, Merck) ^{*)}

war in erster Linie durch Vorerfahrungen an der Gunn-Ratte mit diesen 3 Präparaten gegeben.

^{*)} Den Firmen Bayer/Leverkusen, Boehringer/Mannheim und Merck/Darmstadt möchte ich für die Bereitstellung der Antibiotika-Ampullen und für die Zusendung von Literatur auch an dieser Stelle danken.

Dabei hatte sich herausgestellt, daß sie trotz ihrer unterschiedlichen Serum-Proteinbindung (Amp. 10 % (-20 %), Cefaz. 69 - 74 %, Gentam. 0 - 30 % (-45 %) (51)) keine unerwünschte Bilirubin-Abspaltung vom Albumin im Plasma bewirken (Bratlid 12). Sie werden deshalb auch in der Behandlung ikterischer Neugeborener und auch während der Fototherapie eingesetzt. Die Elimination aller 3 Substanzen erfolgt überwiegend renal (49).

Die 3 Präparate wurden Klinikpackungen entnommen und als Einzeldosis - im Bereich der kliniksüblichen Dosierung oder oberhalb dieses Dosisbereiches - verabreicht.

Die meisten Versuche wurden mit Ampicillin durchgeführt, dessen Lichtempfindlichkeit vor allem diskutiert wird (2; 29; 53). Die Trockensubstanz wurde in Aquadest gelöst. Die applizierte Dosis betrug mit einem Volumen von jeweils 0,01 ml/g KG : 100 mg/kg KG und 200 mg/kg KG. Zusätzlich wurden vergleichend einzelne Versuche mit einer Dosierung von 1000 mg/kg KG vorgenommen.

Die Trockensubstanz des Cefazolins wurde in Aquadest gelöst. Die applizierte Dosis betrug mit einem Volumen von 0,005 ml/g KG : 25 mg/kg KG und mit einem Volumen von 0,010 ml/g KG : 50 mg/kg KG.

Gentamycin lag bereits gebrauchsfertig - als Säuglings- und Kleinkinderampulle - in 2 ml-Lösung vor. Die applizierte Dosis betrug mit einem Volumen von 0,01 ml/g KG : 5 mg/kg KG und mit einem Volumen von jeweils 0,02 ml/g KG : 10 mg/kg KG und 20 mg/kg KG.

Gehaltskontrollen der Präparate

Auf Grund gelegentlich differierender Resultate, vorwiegend bei den Versuchen mit Ampicillin, wurden Gehaltskontrollen der Antibiotika durchgeführt.

- pH-Wert

Da in der mir vorliegenden Literatur der Fa. Bayer Aktivitätsverluste von Penicillinen (infolge hydrolytischer Spaltung und Polymerisation) bei unphysiologischer Abweichung des pH-Wertes vom Neutralpunkt beschrieben sind (27; 40), interessierte der pH-Wert der (ungepufferten) Ampicillin-Ausgangslösung und der pH-Wert des Rattenserums ohne und nach Injektion von Ampicillin - unter Lichteinfluß und im Dunkeln.

Nachdem der pH-Wert der Originalampulle des zur Lösung des Ampicillins beigegebenen Aquadests neutral gemacht wurde, betrug der pH-Wert unserer frisch angesetzten Ampicillin-Ausgangslösung 9,0. Dieser Wert entspricht der Qualitätskontrolle der Bayer-AG, die für die von uns verwendete 10 %-ige Ampicillin-Na-Lösung eine Freigabegrenze von pH 8,5 bis pH 9,8 angibt, und den Angaben der Literatur (27; 40).

Die pH-Messung derselben Ampicillin-Ausgangslösung nach 24 Std. Aufbewahrung im Kühlschrank bei einer Temperatur von minus 5 °C ergab denselben Wert von pH 9,0.

(Eine Verdünnung 1:100 der Ampicillin-Ausgangslösung mit NaCl 0,9 %, die der Verdünnung des Ampicillins im Rattenserum in etwa entspricht, ergab den Wert pH 9,2).

2 Stunden langes Bestrahlen des Rattenserums ohne Ampicillin hatte keinen Einfluß auf den pH-Wert (pH 7,4).

Rattenserum, das nach Injektion von Ampicillin gewonnen worden war, zeigte sowohl im Dunkeln als auch unter Lichteinfluß den gleichen Wert pH 7,4.

Das bedeutet, daß der pH-Wert des Rattenserums sowohl bei den Tieren im Dunkeln als auch bei den Tieren im Licht - mit und ohne Injektion von Ampicillin - im physiologischen Bereich verblieb.

Damit ließ sich weder in vitro noch in vivo eine Alkalisierung (durch das Amino-Benzyl-Penicillin) nachweisen, die zu einem antibakteriellen Wirkungsverlust führen könnte, wie dies von

Infusionslösungen (besonders Glucose- und Laevulose-) bekannt ist (27; 40).

- Minimale Hemmkonzentration (MHK)

Um einen möglichen antibakteriellen Wirkungsverlust von seiten des Medikamentes und seines umgebenden Milieus völlig auszuschließen, wurde zusätzlich die Minimale Hemmkonzentration (MHK) von E. Coli für Ampicillin im Dunkeln und unter Lichteinwirkung (nach dem auf S. 19 - 21 beschriebenen Vorgehen) geprüft.

Dazu wurde die Ampicillin-Ausgangslösung zu 1:100 mit NaCl 0,9 % verdünnt und davon a) ein Teil sofort und b) ein Teil nach jeweils 2 Std. Licht- und Dunkeleinfluß dem Reihenverdünnungstest unterworfen. Der letzte Teil (c) wurde 24 Std. bei einer Kühlschrank-Temperatur von minus 5 °C aufbewahrt und damit das Vorgehen a) und b) vom Vortage wiederholt.

Die MHK/E.Coli zeigte bei jedem einzelnen Reihenverdünnungstest a) bis c) gleiche Werte (der Versuch wurde zum Vergleich von 3 verschiedenen Personen vorgenommen).

Das bedeutet, daß bei dieser Versuchsmethode Ampicillin in vitro - sowohl frisch verwendet als auch nach 24stündiger Lagerung bei minus 5 °C - im Dunkeln und unter Lichteinfluß jeweils die gleiche antibakterielle Wirkung besitzt.

Dasselbe gilt für Cefazolin und Gentamycin.

Die aus dem 'Waschzettel' hervorgehende mögliche Inaktivierung von Ampicillin-Na (10 %) nach 24stündiger Lagerung bei Kühlschrank-Temperatur konnte in diesem Test nicht beobachtet werden.

Der antibakterielle Wirkungsverlust von Ampicillin soll nach Angaben der Literatur auch mit der Konzentration der Ampullencharge ansteigen (30). So ist z. B. eine 20 %-ige Lösung von Ampicillin-Na nur bis zu 6 Std. haltbar, während die 10 %-ige Lösung des gleichen Präparates bis zu 12 Std. aufbewahrt werden kann.

Nach Angaben der Fa. Bayer hängt dieses Phänomen mit der Zahl der Ionen zusammen. Mit steigender Konzentration soll es wäh-

rend der Lagerung zu einer schnelleren Wirkungsreduktion kommen.

Zusätzlich wurde im Reihenverdünnungstest die MHK/E.Coli von Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin im eiweißfreien (Verdünnung mit NaCl 0,9 %) und eiweißhaltigen (Verdünnung mit Ratten-Leer Serum) Milieu in vitro geprüft.

Die MHK war bei jedem Antibiotikum in beiden Medien gleich. Daraus läßt sich folgern, daß ein möglicher unterschiedlicher Serum-Proteingehalt einzelner Ratten und die unterschiedliche Proteinbindung der Medikamente in unserer Versuchsanordnung nicht zu unterschiedlichen Serum-Medikamenten-Konzentrationen führt.

Einteilung der Versuche

Es wurden insgesamt 79 Versuchsreihen durchgeführt. Eine Reihe bestand aus 8 - 10 Tieren.

Die Versuchsdauer betrug vom Zeitpunkt der Injektion des Medikamentes bis zur letzten Blutentnahme in der Regel 2 Stunden (vereinzelt bis zu 4 Stunden).

Die Versuche gliedern sich wie folgt:

1) nach der Wahl des Medikamentes und der Dosierung, s. o.

Ampicillin	100 mg/ _{kg} KG:	287 Tiere (173 Homo-, 114 Hetero-T.)	70 Versuche mit 390 Tieren
	200 mg/ _{kg} KG:	103 Tiere (51 Homo-, 52 Hetero-T.)	
Cefazolin	25 mg/ _{kg} KG:	11 Tiere (11 Homo-T.)	3 Versuche mit 14 Tieren
	50 mg/ _{kg} KG:	3 Tiere (3 Homo-T.)	
Gentamycin	5 mg/ _{kg} KG:	3 Tiere (3 Homo-T.)	6 Versuche mit 21 Tieren
	10 mg/ _{kg} KG:	15 Tiere (15 Homo-T.)	
	20 mg/ _{kg} KG:	3 Tiere (3 Homo-T.)	

2) nach der Applikationsart

Subcutan	-	53 Versuche mit 272 Tieren
Intravenös	-	26 Versuche mit 153 Tieren

3) nach der Wahl des Tieres

Heterozygote Ratten	-	34 Versuche mit 186 Tieren
Homozygote Ratten	-	45 Versuche mit 239 Tieren

4) nach der Umgebung

Lichtkäfig	-	42 Versuche mit 210 Tieren
Dunkelkäfig	-	37 Versuche mit 215 Tieren

5) nach der Anzahl der Blutentnahmen

2 Entnahmen	-	69 Versuche mit 381 Tieren
3 Entnahmen	-	9 Versuche mit 42 Tieren
4 Entnahmen	-	1 Versuch mit 2 Tieren) *)

Die Abnahmezeiten waren:

(10) - 15 - (20) - 30 - 45 - 60 - 75 - 90 - 120 -
(180 - 240) Minuten nach Injektion des Antibiotikums.

Zusätzliche Fehlversuche mit insgesamt 15 Tieren ergaben sich durch unbefriedigendes Verhalten des Tieres selbst oder durch technische Fehler an Zentrifuge oder Mikrotiter-Platte. Sie werden nicht weiter berücksichtigt.

*) Diese häufigen Blutentnahmen haben die Tiere schlecht vertragen. - Da die Serum-Antibiotika-Konzentration bei der 3. und 4. Entnahme oftmals höher lag (Exsikkose) als bei der 1. und 2. Entnahme, wurden von diesen Versuchen nur die zwei ersten Blutentnahmen berücksichtigt.

Vorgehen am Tier

Insgesamt wurden 425 Gunn-Ratten aus 90 Würfen verwendet. Die Ratten waren 3 bis 5 Tage alt, hatten ein Gewicht von 6 - 13 g und waren jeweils gut genährt (eine laktierende Rattenmutter ernährte nicht mehr als 8 Junge). Für die Dauer des Versuches blieben sie von der Rattenmutter getrennt.

Zu Beginn eines jeden Versuches wurden die Ratten durch Markierung an den Zehen gezeichnet und - nach Entleerung der Blase durch Reiz am Unterbauch - gewogen.

Anschließend wurde aus dem Schwanz der homozygoten Ratten Blut ($1/2$ Kapillare $\hat{=}$ 35-40 μ l Blut) zur Ausgangsbestimmung des Bilirubin- (und Hämatokrit-) Wertes entnommen und dann die verschiedenen Antibiotika injiziert: Subcutan unter eine Hautfalte am Rücken oder intravenös in eine Hautvene am Schädel des Tieres. Anschließend kamen die Tiere unter das Licht (Lichtkäfig) oder ins Dunkle (Dunkelkäfig).

(Bei den heterozygoten Ratten entfiel die erste Blutentnahme.)

Im folgenden wurde nach den oben genannten Zeiten erneut Blut abgenommen, diesmal - neben der Bestimmung des HKT- und des Bilirubinwertes (bei den homozygoten Ratten) - zur Bestimmung der Serum-Antibiotika-Konzentration.

Jeder Ratte wurden hierfür 2 Blutproben entnommen (jeweils $< 1 \frac{1}{2}$ Kapillaren; 1 Kap. $\hat{=}$ 70 μ l Blut).

Bei 15 Versuchen wurde vor jeder Blutentnahme die Harnblase entleert - und die in vorgefertigte genormte Löschpapierscheibchen aufgenommene Urinmenge (μ l) (annähernd) bestimmt.

Die Löschpapierscheibchen entstammten dem Micro-Titer-system (s. S. 19), mit dem die Bestimmung der Serum-Antibiotika-Konzentration im Reihenverdünnungstest vorgenommen wurde. Sie sind in Ringen dargestellt und werden zur Kontrolle des Fassungsvermögens von Mikropipetten, in den hier beschriebenen Versuchen von 25 μ l-Mikropipetten benutzt.

Mit Hilfe dieser genormten Größe war es möglich, auch kleinere Ringe von 15, 10 und 5 μ l herzustellen und damit auch noch kleinere Urinmengen zu erfassen.

Hiermit - und mit Hilfe der Gewichtsabnahme während des Versuches - war es möglich, unter Berücksichtigung des injizierten Medikamenten-Flüssigkeits-Volumens ($0,01 \text{ ml/g KG} \pm 0,06$ bis $0,13 \text{ ml}$ (Volumenzunahme)) und des Verlustes von Blutvolumen durch 2 Blutentnahmen ($\pm \text{ca. } 200 \mu\text{l}$ *) den Flüssigkeitsverlust außer Urin (über Haut und Ausatemungsluft) annähernd zu errechnen. D. h. injiziertes Volumen minus entnommene Blutmenge und Urinmenge wurde von der Gewichts Differenz abgezogen. Die verbliebene Gewichts Differenz ergab die sog. 'perspiratio insensibilis'.

Dauerte der Versuch länger als 2 Std., so erhielten die Rattenjungen jeweils $0,5 \text{ ml Glucose } 5 \%$ (entspr. ca. $0,05 \text{ ml/g KG}$) per os.

Die Tiere haben die Versuche bis auf wenige Ausnahmen gut vertragen. Bestand der Versuch aus mehr als 2 Blutentnahmen, zeigten sich die Rattenjungen allerdings leicht irritiert und teilweise exsikkiert und mußten von diesem Zeitpunkt an aus den Berechnungen ausgeschlossen werden (s. a. Fußnote S. 15).

Nach Beendigung des Versuches wurden die Ratten gewogen und anschließend mit Äther eingeschläfert, da die Rattenmutter ihre Jungen dann in der Regel nicht mehr annahm.

*) $200 \mu\text{l}$ Blutverlust bei der Ratte entspricht ca. 1000 ml Blutverlust beim erwachsenen Menschen.



Abb. 1:

Gunn-Rattenmutter mit 3 - 5 Tage alten Jungen.

Verarbeitung der Blutproben

Das bei jeder Entnahme gewonnene Blut von jeweils 70 µl bis < 100 µl wurde direkt in heparinisierte Hämatokrit-Kapillaren aufgefangen und dann 5 Min. lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Nach der Bestimmung des Hämatokrit-Wertes - und des Serumbilirubins bei den homozygoten Gunn-Ratten (fotometrisch / mit dem American Optical Bilirubinometer) - wurde die Bestimmung der Serum-Antibiotika-Konzentration vorgenommen, die nachfolgend aufgezeigt ist.

Als Bestimmungsmethode wurde der Reihenverdünnungstest im Micro-Titersystem von Cooke Engineering Company, Alexandria, Va. gewählt. Die Berechnung der Konzentration des Antibiotikums im Serum erfolgte über die Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Testkeimes.

Material

- sterile abdeckbare Mikrotiter^R "V"-Platten (aus Styren oder Vinyl) mit jeweils 8 Reihen à 12 Löchern
- sterile 0,025 ml -Mikropipetten
- 0,025 ml -Mikroverdünnungsrädchen zur manuellen Handhabung
(sie werden vor dem Gebrauch über der Flamme ausgeglüht und anschließend abgekühlt)
- 0,025 ml -Filterscheibchen zur Kontrolle des Fassungsvermögens der Verdünnungsrädchen von Aquadest
- sterile Bouillon: 'Iso-Sensitest-Broth'/for Laboratory use/ Oxoid, Code CM 473 500 g
11,7 g Trockenpulver in 500 ml Aquadest gelöst und bei 120 °C 15 Min. sterilisiert
- Testkeim E.Coli- ATCC
Keimgehalt einer Abstrich-Öse in 5 ml Bouillon, s. o. gelöst und 60 Min. bebrütet
dann 2 Tr. dieser Suspension in weiteren 5 ml Bouillon verdünnt = Gebrauchslösung
Die Keimzählung dieser Gebrauchslösung war 10^5 .

- Rattenserum mit dem injizierten Antibiotikum, unverdünnt
- Ampicillin in Reinsubstanz für die Standard-Testreihe
Herstellung der Stammlösung: 9,6 mg Ampicillin/ml Aquadest, die in 150 µl-Portionen in Eppendorfhütchen bei minus 20 °C gelagert und zum Gebrauch frisch mit Aquadest 1:100 verdünnt wurde
- Cefazolin und Gentamycin für die Standard-Testreihe
Herstellung in einem ähnlichen Vorgang aus Klinik-Ampullen/hoher Konzentration.



Abb. 2: Mikro-Titerplatten, Verdünnungsrädchen, Spiegel, Mikro-Pipette und Filterscheibchen

Vorgehen

Während die 1. Reihe (A) der Titerplatte für die Standard-Testreihe vorgesehen war, wurde in jede weitere Reihe (B + H) jeweils eine Rattenserum-Probe gegeben. Diese wurde als Doppelbestimmung geführt.

Es wurde in folgender Reihenfolge vorgegangen:

1. 25 µl Bouillon → Loch 1 bis 12 jeder verwendeten Reihe der Titerplatte

2. a) Standard-Test

25 µl Ampicillin- (bzw.
Cefazolin- oder Gentamycin-)
Reinsubstanz

→ Loch 1 der Standard-
Testreihe

b) Serumprobe

25 µl Rattenserum (mit dem
injizierten Antibiotikum)

→ Loch 1 der jeweils
verwendeten Serum-
Testreihe

3. Herstellung einer Verdünnungsreihe von Loch 1 bis zu Loch 12 mit den Mikroverdünnungsrädchen
4. 25 µl E.Coli-ATCC-Suspension → Loch 1 bis 12 jeder verwendeten Reihe der Titerplatte
5. Inkubation der steril abgedeckten Mikrotiterplatten im Wärmeschrank; Temperatur 37 °C, Dauer 18 Std.
6. Bestimmung des Bakterienwachstums und der MHK der Standard-Testreihe und der Serum-Testreihen - mit Hilfe der Spiegelvorrichtung
7. Berechnung der Serum-Antibiotika-Konzentration unter Berücksichtigung der mitgeführten Standard-Testreihe.

Auswertung der Resultate

Für die Ergebnisse relevant sind bei unserem Vorgehen nur die Versuche, die von den Tieren gut vertragen wurden (s.S. 15).

Die Auswertung der Versuche erfolgte durch den χ^2 -Test, die Beurteilung von Kurvendarstellungen aus Median- bzw. Mittelwerten und von Kurvendarstellungen einzelner Ratten.

Der χ^2 -Test und das Kurvenbild aus Median- bzw. Mittelwerten stellen die Serum-Antibiotika-Konzentration (SantK) bzw. den Hämatokrit (HKT) vergleichbarer Zeitgruppen aus verschiedenen Versuchen dar, da man bei den kleinen Tieren nicht mehr als 2 x Blut (je < 100 µl) abnehmen kann.

Die Versuche mit dem gleichen Antibiotikum wurden zusammengefaßt, die zu jeder Zeitgruppe gehörigen Werte der Serum-Antibiotika-Konzentration bzw. des Hämatokrits aufsummiert und

- für das Kurvenbild der dazugehörige Median (M) (SAntK)^{*)} bzw. Mittelwert ($\bar{x}$) (HKT), bestrahlte und unbestrahlte Tiere getrennt,
- für den χ^2 -Test der Median bzw. Mittelwert aus der Summe der bestrahlten und unbestrahlten Tiere

erstellt. Dabei geben die Zeitgruppen für die Serum-Antibiotika-Konzentration den Wert der 1. und 2. Blutprobe zusammengefaßt wieder.

Eine Gegenüberstellung der SAntK der 1. und 2. Blutprobe im χ^2 -Test (am Beispiel der Versuche mit Ampicillin) zeigt in keiner Zeitstufe der Versuche einen Unterschied zwischen beiden Konzentrationen an (s. Tab. 1, S. 23).

Die Zeitgruppen für den Hämatokrit dagegen geben den HKT der 1. Blutprobe (HKT1) und den HKT der 2. Blutprobe (HKT2) getrennt wieder.

Eine Gegenüberstellung des HKT der 1. und 2. Blutprobe im χ^2 -Test (am Beispiel der Versuche mit Ampicillin) zeigt in 3 von 4 Zeitstufen einen Unterschied zwischen dem HKT beider Blutproben an: Der HKT der 1. Blutprobe ist deutlich höher als der HKT der 2. Blutprobe (s. Tab. 2, S. 23).

- χ^2 -Test

Der χ^2 -Test ist der Test, der aus der Datenstruktur der hier vorliegenden Resultate den größten Informationsgehalt zieht (41; 43).

Dieser Test dient dazu, eine bestimmte Hypothese bezüglich der Verteilung einer Stichprobe zu prüfen.

Die Hypothese der Fragestellung unserer Versuche heißt, daß beispielsweise der Abbau des Antibiotikums von der Bestrahlung unabhängig ist; d. h. alle Tiere - bestrahlt und unbe-

*) Der Median (M) ist für die Darstellung der SAntK aus Titerstufen geeigneter als der Mittelwert ($\bar{x}$) (41; 43).

	t/min	n	M/SampK	≤ M	> M	χ^2
1. Blutprobe	30	77	192	59	18	0,19
2. Blutprobe		19		13	6	
1. Blutprobe	60	46	96	28	18	0,44
2. Blutprobe		15		7	8	
1. Blutprobe	90	13	96	8	5	0,17
2. Blutprobe		15		7	8	
1. Blutprobe	120	9	48	4	5	0,13
2. Blutprobe		14		6	8	

Tab. 1:

Gegenüberstellung der Serum-Ampicillin-Konzentration der 1. und 2. Blutprobe im χ^2 -Test (siehe S. 22); Verteilung von Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot - um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration (M/SampK); nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin (Erkl. siehe S. 24 - 25).

	t/min	n	$\bar{x}/\text{HKT}$	≤ M	> M	χ^2
HKT1	30	23	35	9	14	---
HKT2		9		8	1	
HKT1	60	21	36	7	14	7,32*
HKT2		20		16	4	
HKT1	90	19	38	6	13	4,41*
HKT2		42		27	15	
HKT1	120	22	39	5	17	11,74*
HKT2		52		18	5	

Tab. 2:

Gegenüberstellung des Hämatokrits der 1. und 2. Blutprobe (HKT1 und HKT2) im χ^2 -Test (siehe S. 22); Verteilung von Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot - um den Mittelwert des Hämatokrits ($\bar{x}/\text{HKT}$); (nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin) (Erkl. siehe S. 24 - 25).

strahlt - entstammen, bezogen auf das zu prüfende Merkmal, einer gemeinsamen Grundgesamtheit.

Mit einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit - hier von 5 % - kann die Hypothese bestätigt oder abgelehnt werden.

Voraussetzung für eine exakte Anzeige ist allerdings eine möglichst hohe (Tier-)Zahl und eine günstige Zahlenverteilung um den Median; d. h. es dürfen nicht weniger als 4 (Tiere) über bzw. unter dem Median liegen. Eine in diesem Sinne ungünstige Zahlenverteilung um den Median macht eine exakte Bewertung unmöglich.

Diese Bedingungen waren der Grund dafür, daß nur die Versuche mit Ampicillin (hohe Tierzahl) durch den χ^2 -Test ausgewertet werden konnten (abgesehen von einzelnen Zeitgruppen, die die geforderte Zahlenverteilung um den (M) nicht erfüllten). Die Versuche mit Cefazolin und Gentamycin erlaubten wegen der niedrigen Tierzahl keine Auswertung durch den χ^2 -Test.

Als Darstellungsmöglichkeit des χ^2 -Testes wird folgende Tabelle gewählt (siehe Tab. 1-10, S. 23 - 46):

	t/min	n	M/SampK (bzw. $\bar{x}$ /HKT)	$\leq M (\bar{x})$	$> M (\bar{x})$	χ^2
						
						

Gegenübergestellt sind bestrahlte  und unbestrahlte  Tiere.

Es wird sowohl die Serum-Ampicillin-Konzentration als auch der Hämatokrit verglichen.

t/min = Zeitpunkt der Blutentnahme in Minuten nach Applikation des Antibiotikums

n = Gesamtzahl der untersuchten Seren

M/SampK = Median der Serum-Ampicillin-Konzentration aus der Summe der bestrahlten und unbestrahlten Tiere

$\bar{x}/\text{HKT}$ = Mittelwert des Hämatokrits aus der Summe der bestrahlten und unbestrahlten Tiere

$\leq M$ = kleiner oder gleich dem Median

$> M$ = größer als der Median

das gleiche gilt für den Mittelwert ($\bar{x}$)

χ^2 = Prüfgröße

$> 3,84^* \triangleq$ deutlicher Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Tieren^{*)}. Die Richtung des Unterschiedes ist an der Zahlenverteilung um den (M) ablesbar.

---- $\triangleq$ Berechnung nicht möglich, da die o. a. Bedingungen nicht erfüllt sind.

Anzahl der Freiheitsgrade = 1 (Vierfeldertafel)

Kritischer Wert der Abweichung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 und einem Freiheitsgrad von 1 : = 3,84.

- Kurvendarstellung aus Median- bzw. Mittelwerten

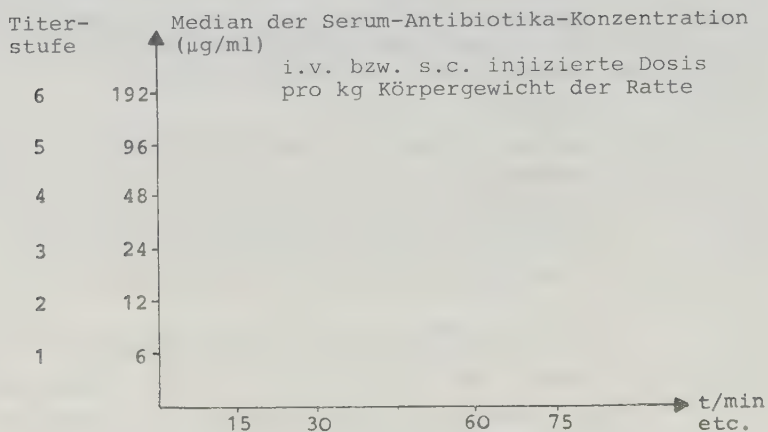
Bei der Beurteilung des Kurvenbildes aus Medianwerten (M) der Serum-Antibiotika-Konzentration ist zu beachten, daß unabhängig davon, daß die gewählte Meßmethode (Antibiotika-Konzentrationsmessung mittels MHK) nicht dazu geeignet ist, Feinheiten zu erfassen, auch die Darstellung nicht immer dazu geeignet ist, feine Unterschiede aufzuzeigen. Deshalb wurden sie bereits bei einer Abweichung des Medians von 1 Titerstufe als erkennbar bewertet.

Ebenso wurden bereits Abweichungen des Mittelwertes des Hämatokrits von 1 Vol. % bewertet.

Im folgenden wird das im Ergebnisteil vereinfacht wiedergegebene Kurvenbild der Medianwerte (M) der Serum-Antibiotika-Konzentration vorgestellt (siehe Abb. 3, 4a+b, 8, 13, 15; S. 32-55). Die Darstellung des Hämatokrits (Vol. %) in Mittelwerten ($\bar{x}$)

*) D.h. die Tiere entstammen, bezogen auf das zu prüfende Merkmal, verschiedenen Grundgesamtheiten.

ergibt sich aus dem gleichen Grundmuster (s. Abb. 11-13, 15; S. 46 - 55).



zum jeweiligen Zeitpunkt t/min = Zeitpunkt der Blutentnahme in Minuten nach Applikation des Antibiotikums.

In einem Kurvenbild befinden sich bestrahlte  und unbestrahlte  Tiere.

Die Verbindungslinien zwischen den Werten dienen selbstverständlich nur zur Veranschaulichung.

Der zum Zeitpunkt $t = 0$ min dargestellte Hämatokrit-Wert wurde (im Zusammenhang mit der Bilirubinmessung) nur bei den homozygoten Ratten bestimmt und bedeutet den Ausgangswert vor Beginn des Versuches.

In den Abb. 8, 11-13 und 15, S. 41 - 55 wurde unter Berücksichtigung des getrennt zu beurteilenden Hämatokrits der 1. und 2. Blutprobe (HKT1 und HKT2 - s. S. 22) die Verbindung $\text{HKT1} \rightarrow \text{HKT2}$ durch eine nur unterbrochene Linie wiedergegeben.

- Kurvendarstellung einzelner Ratten

Bei der Beurteilung des Kurvenverlaufes einzelner Ratten sind im Gegensatz zum Kurvenbild aus Median- bzw. Mittelwerten nach streng serologischen Gesichtspunkten Abweichungen von nur 1 Titerstufe Serum-Antibiotika-Konzentration bzw. 1 Vol. % Hämatokrit zu vernachlässigen, da hier Zufälligkeiten berücksichtigt werden müssen. Treten sie wiederholt auf, sind sie allenfalls als Trend zu bewerten.

Da an den 3 - 5 Tage alten Rattenjungen das Aufzeigen einer lückenlosen Kinetik in kleinen Schritten (kl. Zeitabständen) aber unmöglich war (weil man nicht so häufig Blut abnehmen kann), mußten Veränderungen von 1 Titerstufe SAntK bzw. 1 Vol. % HKT registriert werden (siehe Abb. 5-7a+b, 9-10a+b, 14a+b und 16a+b, S. 35 - 56).

Wenn bei verschiedenen Ratten gleichartige Varianten auftraten, wurden diese somit als Aussage (und nicht nur als Trend) bewertet.

III. Ergebnisse

Für die Beurteilung der Ergebnisse wird auf die Beschreibung des Vorgehens auf S. 21 - 27 ('Auswertung der Resultate') verwiesen. Texte und Abkürzungen der folgenden Tabellen und Abbildungen sind auf S. 24 - 26 ebenfalls ausführlich erklärt.

Der bei allen Versuchen nach jeder Blutentnahme ermittelte Hämatokrit ließ in unseren Versuchen schon bald eine Korrelation mit der Serum-Antibiotika-Konzentration erkennen. Aus diesem Grunde wurde er in die Fragestellung mit einbezogen.

Der im Zusammenhang mit dem Hämatokrit zu bewertende Flüssigkeitsverlust ist aus den Kurvendarstellungen der Einzelratten der Versuche mit Cefazolin und Gentamycin zu ersehen und auf S. 59 beschrieben.

Der Gewichtsverlust ist ebenso auf S. 59 erwähnt.

Die bei den Versuchen mit homozygoten Gunn-Ratten beobachtete Veränderung des Bilirubinwertes ist schließlich auf S. 60 - 62 aufgeführt.

A) Versuche mit Ampicillin

1. Dosierung: 100 mg Ampicillin/kg KG

- subcutan bzw. intravenös injiziert -

Die vorwiegend in dieser Dosierung durchgeführten Versuche wurden von allen Tieren (303 Ratten) gut vertragen.

Die Serum-Ampicillin-Konzentration (SAmPK) zeigt in der Gegenüberstellung bestrahlter und unbestrahlter Tiere folgendes Ergebnis:

χ^2 -Test

	t/min	n	M/SAmPK	≤ M	> M	χ^2
	15	32 35	192	22 30	10 5	1,88
	30	67 61		38 31	29 30	0,24
	45	17 30		9 26	8 4	4,84 *
	60	23 34		13 22	10 12	0,12
	75	74 59		47 51	27 8	7,76 *
	90	6 20	96	5 17	1 3	---
	120	35 37	48	13 25	22 12	5,52 *
	180	20 18		13 14	7 4	0,26
	240	8 8	'0'	8 8	0 0	---

Tab. 3:

Verteilung aller Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot - um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

	t/min	n	M/SampK	≤ M	> M	χ^2
	15	22 14	192	12 10	10 4	0,44
	30	45 35		35 25	10 10	0,15
	45	17 18		4 14	13 4	8,24 *
	60	23 16		13 12	10 4	0,71
	75	52 35		27 31	25 4	11,05 *
	90	6 4	↓	5 4	1 0	---
	120	24 21	96	8 17	16 4	8,45 *
	180	9 7	↓	4 5	5 2	---
	240	4 4	'0'	4 4	0 0	---

Tab. 4a:

Verteilung aller homozygoten Gunn-Ratten um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration - nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

	t/min	n	M/SampK	≤ M	> M	χ^2
	15	10 21	96	10 18	0 3	---
	30	22 26		18 12	4 14	5,03 *
	45	-- 12				
	60	-- 18				
	75	22 24		14 18	8 6	0,27
	90	-- 16	↓			
	120	11 16	48	6 8	5 8	0,03
	180	11 11	↓	9 10	2 1	
	240	4 4	'0'	4 4	0 0	---

Tab. 4b:

Verteilung aller heterozygoten Gunn-Ratten um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration - nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

	t/min	a)					b)				
		n	M/ SampK	≤ M	> M	χ^2	n	M/ SampK	≤ M	> M	χ^2
	15	12 6	384	11 6	1 0	---	10 8	48	6 4	4 4	0,00
	30	32 20	192	23 14	9 6	0,03	13 15	96	8 7	5 8	0,17
	45						17 18	96	4 14	13 4	8,24 *
	60						23 16	96	13 12	10 4	0,71
	75	28 19	192	12 15	16 4	4,65 *	24 16	96	7 11	17 5	4,58 *
	90						6 4	96	5 4	1 0	---
	120	6 8	96	0 8	6 0	---	18 13	96	8 9	10 4	1,01
	180	3 3	24	1 3	2 0	---	6 4	24	3 2	3 2	---
	240						4 4	'0'	4 4	0 0	---

Tab. 5a+b:

Verteilung der homozygoten Gunn-Ratten um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration

a) nach i.v. b) nach s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

	t/min	a)					b)				
		n	M/ SampK	≤ M	> M	χ^2	n	M/ SampK	≤ M	> M	χ^2
	15	3 3	96	3 0	0 3	---	7 18	48	5 10	2 8	---
	30	6 6	96	4 3	2 3	---	16 20	96	14 9	2 11	---
	45						12				
	60						18				
	75	13 13	48	7 8	6 5	0,00	9 11	48	5 7	4 4	0,01
	90						16				
	120	2 2	48	2 2	0 0	---	9 14	48	4 6	5 8	0,13
	180	3 2	24	2 2	1 0	---	8 9	24	7 8	1 1	---
	240						4 4	'0'	4 4	0 0	---

Tab. 6a+b:

Verteilung der heterozygoten Gunn-Ratten um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration

a) nach i.v. b) nach s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

Die Tab. 3 zeigt, daß die Serum-Ampicillin-Konzentration bei den Tieren unter Bestrahlung mit blauem Licht zum Zeitpunkt $t = 45 \text{ min}$, $t = 75 \text{ min}$ und $t = 120 \text{ min}$ eindeutig höher liegt (mehr Tiere mit $\text{SAmpK} > \text{M}$) als bei den Vergleichstieren, die keine Bestrahlung erhielten.

Die Tab. 4a+b, 5a+b und 6a+b, die die Tiere in homo- und heterozygote und schließlich in i.v. und s.c. injizierte Tiere unterteilen, lassen erkennen, daß die homozygoten Gunn-Ratten für die erhöhte Serum-Ampicillin-Konzentration unter Licht verantwortlich sind (Tab. 4a und 5a+b).

Bei den heterozygoten Gunn-Ratten (Tab. 4b und 6a+b) hat die Bestrahlung offensichtlich keinen Einfluß auf die Serum-Ampicillin-Konzentration. Die in Tab. 4b dargestellte erhöhte Serum-Ampicillin-Konzentration im Dunkeln zum Zeitpunkt $t = 30 \text{ min}$ bleibt ungeklärt.

Kurvenbild

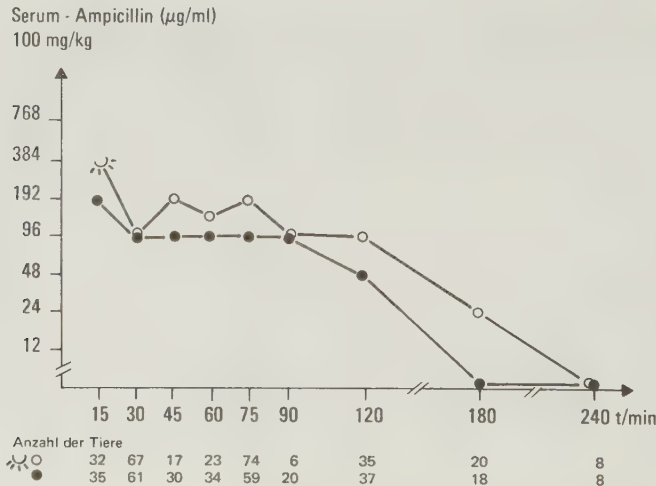


Abb. 3:
Die Medianwerte der Serum-Ampicillin-Konzentration aller
Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot -
nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin,
bestrahlt und unbestrahlt.

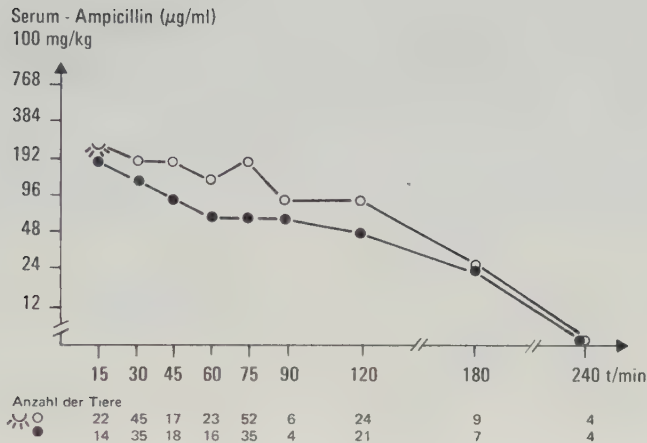


Abb. 4a:

Die Medianwerte der Serum-Ampicillin-Konzentration aller homozygoten Gunn-Ratten nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

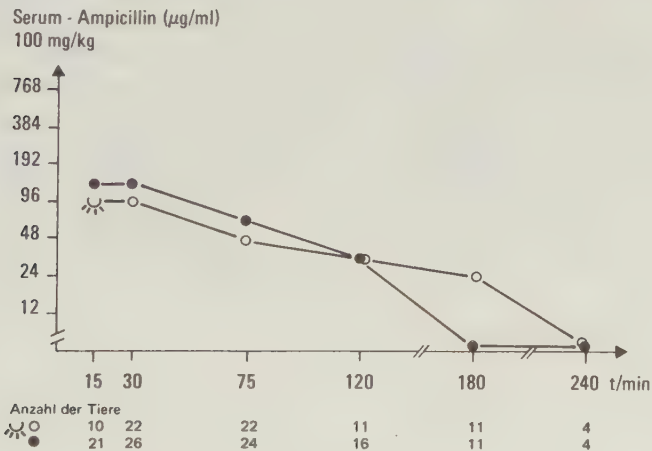


Abb. 4b:

Die Medianwerte der Serum-Ampicillin-Konzentration aller heterozygoten Gunn-Ratten nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

Die Abb. 3 zeigt

- bei den Tieren unter Licht in 6 von 9 Zeitgruppen zwischen 15 und 180 min eine höhere Serum-Ampicillin-Konzentration als bei den Vergleichstieren im Dunkeln;
- bei den bestrahlten und unbestrahlten Tieren zwischen 30 und 75 bzw. 90 min ein 'Einsinken' der Serum-Ampicillin-Konzentration zum 'steady state', um danach deutlich abzufallen;
- zum Zeitpunkt $t = 180$ min eine nur noch bei den Tieren unter Licht nachweisbare Serum-Ampicillin-Konzentration, zum Zeitpunkt $t = 240$ min im Licht und Dunkeln einen Medianwert von '0'; d. h. daß hier bei keinem Tier Ampicillin im Serum mehr nachweisbar war.

Die Abb. 4a+b, die die Tiere in homozygote und heterozygote Tiere trennt, zeigt wie der χ^2 -Test, daß die homozygoten Gunn-Ratten für die höheren Serum-Ampicillinwerte unter Licht verantwortlich sind. Diese sind in den ersten 120 min zu finden, um sich dann nach 2 Std. den Werten der 'Dunkeltiere' anzugleichen.

Die heterozygoten Gunn-Ratten weisen nur zum Zeitpunkt $t = 180$ min einen unter Licht höheren Serum-Ampicillinwert als im Dunkeln auf, der hier bereits bei '0' liegt. Die im Licht gering niedrigeren SAMPK-Werte als im Dunkeln bleiben ungeklärt.

Darstellung einzelner Ratten

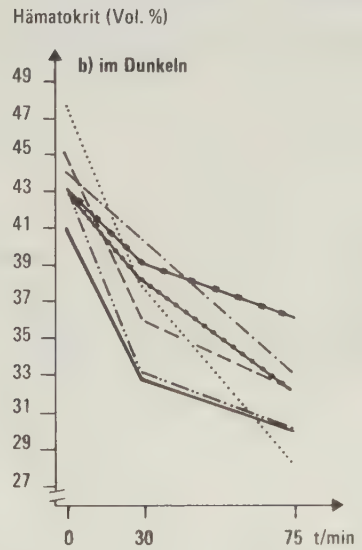
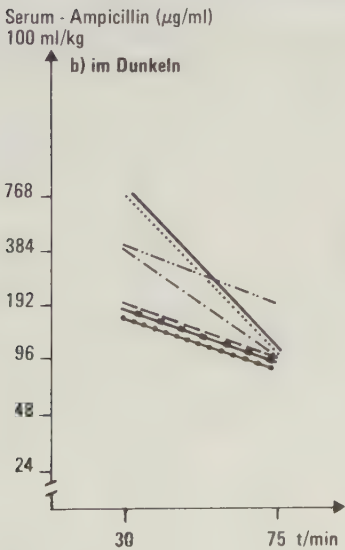
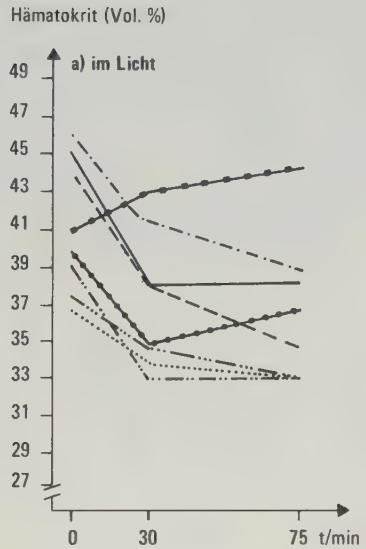
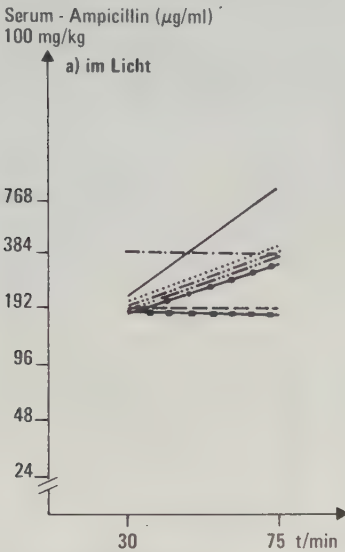


Abb. 5a+b:

Die Serum-Ampicillin-Konzentration (und der Hämatokrit, siehe Text S. 47-49) einzelner homozygoter Gunn-Ratten im Verlauf eines Versuches mit den Zeitstufen 30 und 75 min, nach i.v. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, a) bestrahlt b) unbestrahlt.

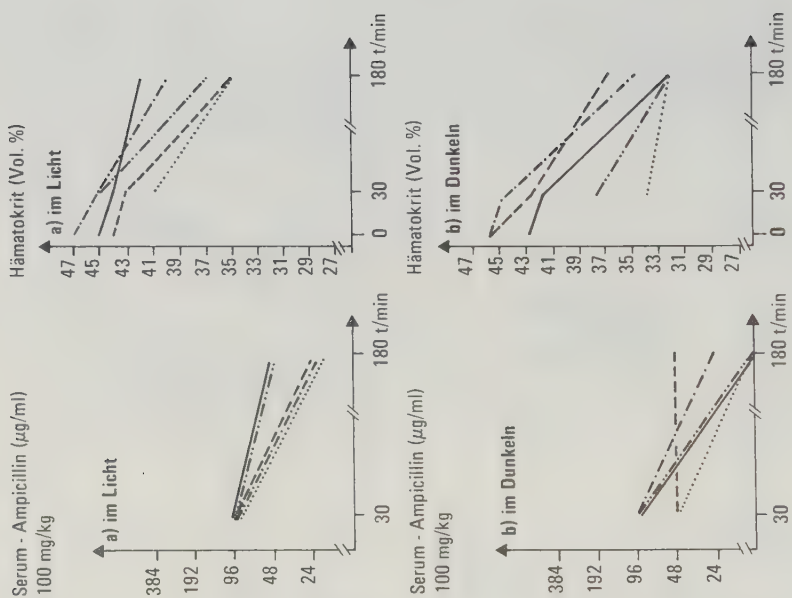


Abb. 7 a+b:

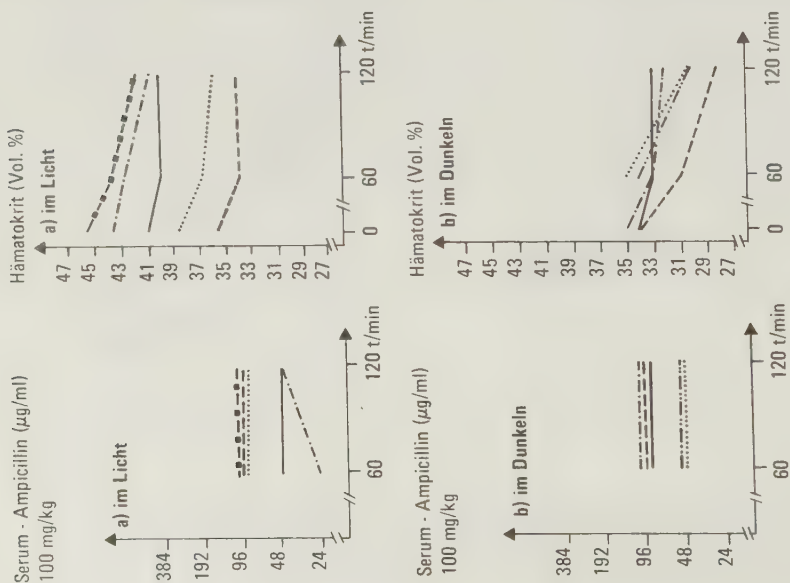


Abb. 6 a+b:

Die Abb. 5a+b zeigen an einzelnen homozygoten Gunn-Ratten in der Zeitspanne 30 + 75 min ein auffälliges Gleichbleiben oder 'Erhöhung' der Serum-Ampicillin-Konzentration im Licht, während im Dunkeln die Serum-Ampicillin-Konzentration eindeutig abfällt.

Die Abb. 6a+b zeigen an einzelnen homozygoten (und heterozygoten) Gunn-Ratten sowohl im Licht als auch im Dunkeln eine weitgehend 'unveränderte' Serum-Ampicillin-Konzentration zu den Zeitpunkten 60 und 120 min.

In den Abb. 7a+b erkennt man zum Zeitpunkt $t = 180$ min bei den homozygoten Gunn-Ratten Serum-Ampicillinwerte im Licht und im Dunkeln, während bei den heterozygoten Tieren Ampicillin nur noch im Licht nachweisbar ist.

←
Abb. 6a+b:

Die Serum-Ampicillin-Konzentration (und der Hämatokrit, siehe Text S. 47-49) einzelner homozygoter () und heterozygoter () Gunn-Ratten im Verlauf eines Versuches mit den Zeitstufen 60 und 120 min, nach s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, a) bestrahlt b) unbestrahlt.

Abb. 7a+b:

Die Serum-Ampicillin-Konzentration (und der Hämatokrit, siehe Text S. 47-49) einzelner homozygoter () und heterozygoter () Gunn-Ratten im Verlauf eines Versuches mit den Zeitstufen 30 und 180 min, nach s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, a) bestrahlt b) unbestrahlt.

Zusammenfassung der Resultate

(Versuche mit 100 mg/kg Ampicillin)

Der χ^2 -Test, das Kurvenbild aus Medianwerten und die Darstellung des Serum-Ampicillin-Konzentrations-Verlaufes (SAmPK) einzelner Ratten zeigen zusammenfassend folgendes:

- Eine Abnahme der Serum-Ampicillin-Konzentration mit der Zeit bei allen Tieren, im Licht und im Dunkeln;
- Serum-Ampicillin-Konzentration zum Zeitpunkt $t = 180$ min bei allen homozygoten Gunn-Ratten - mit gleicher Intensität sowohl im Licht als auch im Dunkeln (Abb. 4a, 7a+b) und bei allen heterozygoten Gunn-Ratten im Licht (Abb. 4b, 7a). Die heterozygoten Gunn-Ratten im Dunkeln zeigen zum Zeitpunkt $t = 180$ min dagegen keine SAmPK mehr (Abb. 4b, 7b);
- keine Serum-Ampicillin-Konzentration mehr zum Zeitpunkt $t = 240$ min bei allen Tieren, weder im Licht noch im Dunkeln (Tab. 3-6; Abb. 3, 4a+b);
- eine vorwiegend höhere Serum-Ampicillin-Konzentration bei den bestrahlten Tieren als bei den nichtbestrahlten Tieren, unabhängig von der Applikationsart (Tab. 3; Abb. 3), dafür verantwortlich die homozygoten Gunn-Ratten (Tab. 4a, 5a+b; Abb. 4a);
bei den heterozygoten Gunn-Ratten zeigt die Bestrahlung so gut wie keinen Einfluß;
- einen langsameren Serum-Ampicillin-Konzentrations-Abfall (bei 15 von 19 Tieren auch Gleichbleiben bzw. 'Erhöhung' der SAmPK) bei den bestrahlten Tieren als bei den nichtbestrahlten Tieren, was in der Zeitspanne 30 + 75 min der homozygoten Gunn-Ratten zu erkennen ist (Abb. 5a+b);^{*)}

^{*)} Ein ähnliches Bild zeigen vereinzelt auch die heterozygoten Gunn-Ratten unter Licht, was jedoch ebenso als Zufälligkeit angesehen werden kann.

- eine bei mehr als der Hälfte aller Tiere zu beobachtende 'gleichbleibende' (in einzelnen Fällen unter Licht auch 'ansteigende') Serum-Ampicillin-Konzentration in der Zeitspanne 60 → 120 min (weniger auffällig auch zwischen 45 → 90 min), sowohl im Licht als auch im Dunkeln (Abb. 6a+b);
- eine im Vergleich zu den intravenös (i.v.) injizierten Tieren zu erwartende langsamere Anflutung des Antibiotikums bei den subcutan (s.c.) injizierten Tieren, erkennbar in den Zeitstufen 15 und 30 min, was in der Gegenüberstellung i.v. und s.c. injizierter Tiere im χ^2 -Test in der Zeitgruppe 30 min bestätigt wird. Hier liegt die Serum-Ampicillin-Konzentration bei den i.v. injizierten Tieren höher als bei den s.c. injizierten Tieren. In allen anderen Zeitgruppen zeigt der χ^2 -Test keinen Unterschied zwischen der SAmPK i.v.- und der SAmPK s.c. injizierter Tiere an.
(Diese Feststellung gilt auch für die Versuche mit 200 mg/kg Ampicillin).

2. Dosierung: 200 mg/kg KG Ampicillin

- subcutan bzw. intravenös injiziert -

Die Versuche in dieser Dosierung wurden von allen Tieren (108 Ratten) gut vertragen.

Das Serum zeigt - analog zu den Versuchen in der Dosierung von 100 mg/kg Ampicillin - auch hier eine höhere Ampicillin-Konzentration und einen langsameren Ampicillin-Konzentrations-Abfall bei den Tieren unter Licht als bei den Tieren, die im Dunkeln gehalten wurden.

Dabei ist in den vergleichbaren Versuchen eine weitgehende Übereinstimmung der einzelnen Resultate zu erkennen.

Die Serum-Ampicillin-Konzentration zeigt in der Gegenüberstellung bestrahlter und unbestrahlter Tiere hier folgendes Ergebnis:

χ^2 -Test

	t/min	n	M/SampK	< M	> M	χ^2
	15	5 11	384	1 8	4 3	---
	30	18 20	192	10 9	8 11	0,11
	60	11 14		6 10	5 4	0,20
	75	25 31		14 27	11 4	5,33 *
	90	18 25	↓	5 16	13 9	4,14 *
	120	14 15	192	7 11	7 4	0,83

Tab. 7:

Verteilung aller Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot - um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration nach i.v. und s.c. Injektion von 200 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

Tab. 7 zeigt, daß die Serum-Ampicillin-Konzentration bei den Tieren unter Licht zum Zeitpunkt t = 75 min und t = 90 min eindeutig höher liegt als bei den Vergleichstieren im Dunkeln (vgl. Tab. 3, S. 29).

Der Unterteilung in homo- und heterozygote Tiere ist zu entnehmen, daß möglicherweise auch hier die im Licht höheren Serum-Ampicillinwerte bei den homozygoten Gunn-Ratten zu finden sind, was diesmal allerdings nur in einer Zeitgruppe zum Ausdruck kommt:

	t/min	n	M/SampK	≤ M	> M	χ^2
	75	15 15	96	4 11	11 4	4,80 *

Tab. 8 (Auszug):

Verteilung aller homozygoten Gunn-Ratten um den Median der Serum-Ampicillin-Konzentration nach i.v. und s.c. Injektion von 200 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

Die heterozygoten Tiere lassen im χ^2 -Test in keiner Zeitgruppe einen Unterschied zwischen der Serum-Ampicillin-Konzentration der bestrahlten und der unbestrahlten Tiere erkennen.

Kurvenbild

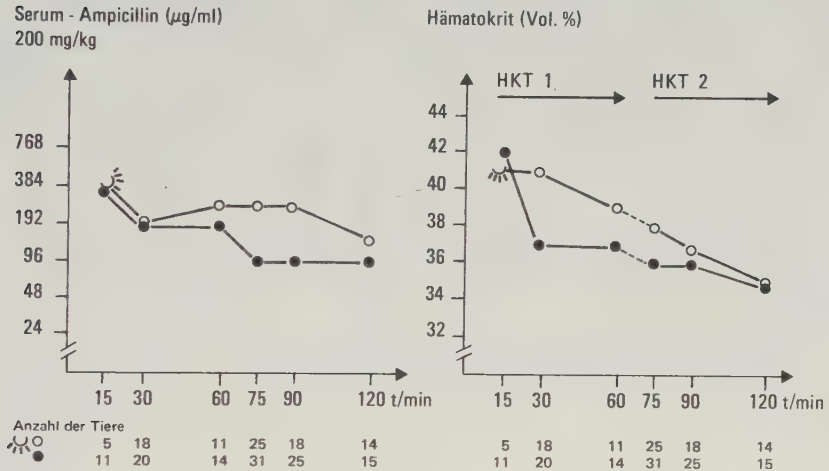


Abb. 8:

Die Medianwerte der Serum-Ampicillin-Konzentration (und der Hämatokrit, siehe Text S. 47 - 49) aller Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot - nach i.v. und s.c. Injektion von 200 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt.

Die Abb. 8 zeigt

- bei den Tieren unter Licht in 4 von 6 Zeitgruppen zwischen 60 und 120 min eine höhere Serum-Ampicillin-Konzentration als bei den Vergleichstieren im Dunkeln (vgl. Abb. 3, S. 32);
- auch hier, jedoch diesmal vorwiegend bei den bestrahlten Tieren erkennbar, zwischen 30 und 90 min ein 'Einpendeln' der Serum-Ampicillin-Konzentration zum 'steady state', um danach deutlich abzufallen.

Darstellung einzelner Ratten (siehe Text S. 44)

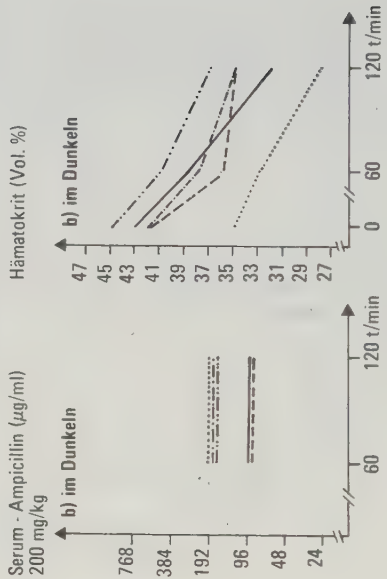
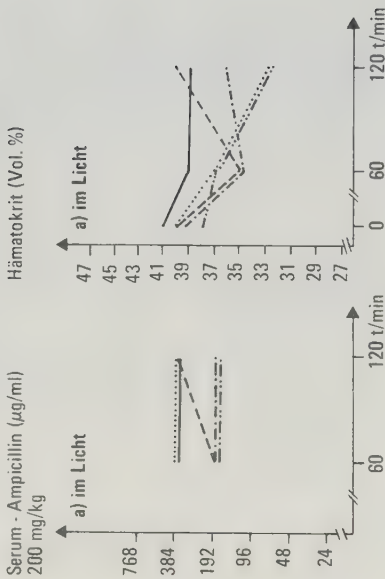
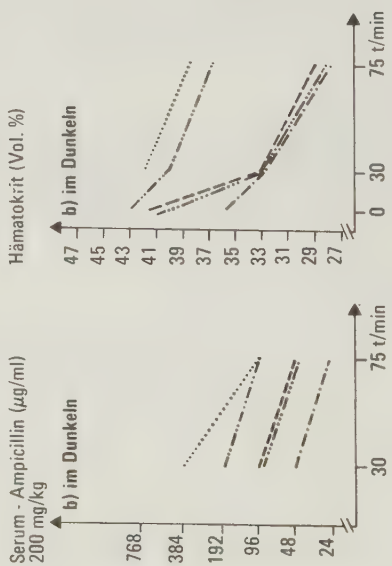
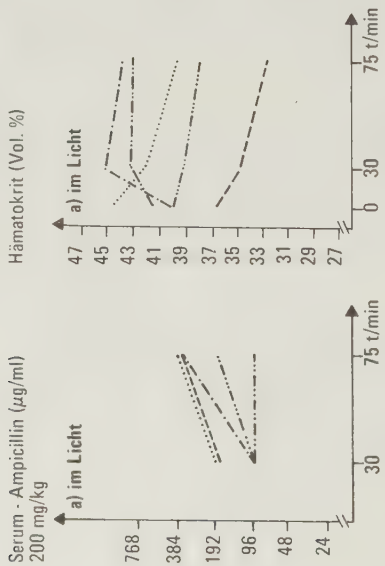


Abb. 9 a+b:

Abb. 10 a+b:

Eine Unterteilung in homo- und heterozygote Tiere läßt diesmal den im χ^2 -Test herausgefundenen Unterschied zwischen der Serum-Ampicillin-Konzentration der bestrahlten und nicht bestrahlten Tiere allerdings nicht deutlich genug erkennen. Die im Licht höheren Werte sind bei beiden Tierarten zu finden (auf Abb. wird verzichtet).

←
Abb. 9a+b:

Die Serum-Ampicillin-Konzentration (und der Hämatokrit, siehe Text S. 47 - 49) einzelner homozygoter (☐☐☐☐) und heterozygoter (.....) Gunn-Ratten im Verlauf eines Versuches mit den Zeitstufen 30 und 75 min, nach i.v. und s.c. Injektion von 200 mg/kg Ampicillin, a) bestrahlt b) unbestrahlt.

Abb. 10a+b:

Die Serum-Ampicillin-Konzentration (und der Hämatokrit, siehe Text S. 47 - 49) einzelner homozygoter Gunn-Ratten im Verlauf eines Versuches mit den Zeitstufen 60 und 120 min, nach s.c. Injektion von 200 mg/kg Ampicillin, a) bestrahlt b) unbestrahlt.

Zusammenfassung der Resultate

(Versuche mit 200 mg/kg Ampicillin)

Der χ^2 -Test, das Kurvenbild der Medianwerte und die Darstellung des Serum-Ampicillin-Konzentrations-Verlaufes (SAmpK) einzelner Ratten zeigen zusammenfassend folgendes:

- Eine Abnahme der Serum-Ampicillin-Konzentration mit der Zeit bei allen Tieren, im Licht und im Dunkeln;
- eine vorwiegend höhere Serum-Ampicillin-Konzentration bei den bestrahlten Tieren als bei den unbestrahlten Tieren, unabhängig von der Applikationsart (Tab. 7; Abb. 8); dafür verantwortlich - diesmal jedoch nur im χ^2 -Test feststellbar - die homozygoten Gunn-Ratten (Tab. 8);
- einen langsameren Serum-Ampicillin-Konzentrations-Abfall (in etlichen Fällen auch Gleichbleiben oder 'Erhöhung' der SAmpK) bei den bestrahlten Tieren als bei den unbestrahlten Tieren, erkennbar in der Zeitspanne 30 → 75 min der homozygoten Gunn-Ratten *) (Abb. 9a+b);
- eine bei der Hälfte der homozygoten Gunn-Ratten 'gleichbleibende' (bei einzelnen Tieren unter Licht auch 'ansteigende') Serum-Ampicillin-Konzentration in der Zeitspanne 60 → 120 min (Abb. 10a+b);
(Versuche mit diesen Zeitstufen wurden bei den heterozygoten Gunn-Ratten nicht durchgeführt).

Damit ist eine weitgehende Übereinstimmung mit den Resultaten der Versuche in der Dosierung von 100 mg/kg Ampicillin gegeben.

Die 8 Ratten verabreichte Test-Dosis von 1000 mg/kg KG Ampicillin wurde nur von 2 Ratten gut vertragen, die übrigen Tiere krampften und/oder verstarben während des Versuches.

*) vereinzelt auch bei den heterozygoten Gunn-Ratten unter Licht, was jedoch ebenso als Zufälligkeit angesehen werden kann.

3. Hämatokrit

Die Hämatokritwerte (HKT) der Versuche mit 100 mg/kg Ampicillin und der Versuche mit 200 mg/kg Ampicillin zeigen einen übereinstimmenden Verlauf und damit keine Abhängigkeit von der Dosierung des Antibiotikums.

Aus diesem Grunde wird im folgenden nur der HKT der vorwiegend mit 100 mg/kg Ampicillin durchgeführten Versuche dargestellt. Dieser zeigt in der Gegenüberstellung bestrahlter und unbestrahlter Tiere folgendes Ergebnis:

χ^2 -Test

	t/min	a)					b)				
		n	$\bar{x}/\text{HKT1}$	$\leq \bar{x}$	$> \bar{x}$	χ^2	n	$\bar{x}/\text{HKT2}$	$\leq \bar{x}$	$> \bar{x}$	χ^2
	15	32 35	37	12 22	20 13	3,35					
	30	67 61	39	31 32	36 29	0,27					
	45	17 30	39	10 9	7 21	2,64					
	60	23 34	39	6 20	17 14	4,68*					
	75						74 59	35	40 37	34 22	0,69
	90						6 20	36	4 11	2 9	---
	120						35 37	35	15 27	20 10	5,53*
	180						20 18	36	11 4	9 14	3,00
	240						8 8	38	2 5	6 3	---

Tab. 9:

Verteilung aller Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot - um den Mittelwert des Hämatokrits a) der 1. Blutprobe (HKT1) b) der 2. Blutprobe (HKT2) nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt, (siehe Text S. 47 - 49).

	t/min	a)				b)					
		n	$\bar{x}/\text{HKT1}$	$\leq \bar{x}$	$> \bar{x}$	χ^2	n	$\bar{x}/\text{HKT2}$	$\leq \bar{x}$	$> \bar{x}$	χ^2
	15-90	Prüfgröße χ^2 <u>unter</u> dem Unterschiedsmerkmal									
	120						23	34	7	16	8,64*
	180 und 240						20		16	4	
							Prüfgröße unter dem Unterschiedsmerkmal				

Tab. 10 (Auszug):

Verteilung aller homozygoten Gunn-Ratten um den Mittelwert des Hämatokrits a) der 1. Blutprobe (HKT1) b) der 2. Blutprobe (HKT2) - nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt, (siehe Text S. 47 - 49).

Kurvenbild

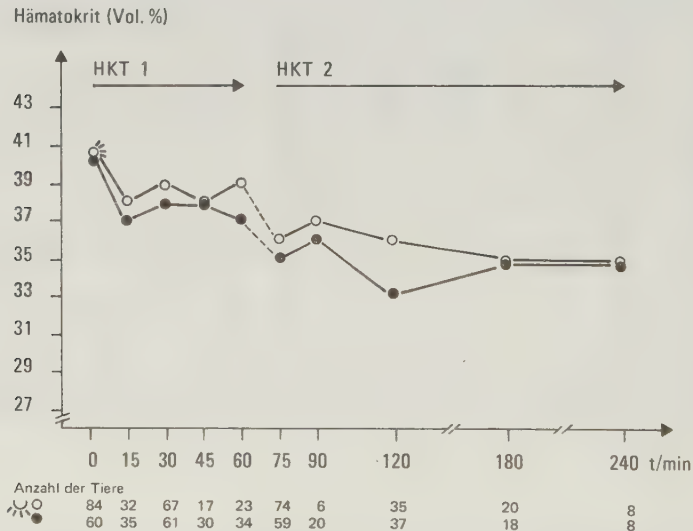


Abb. 11:

Die Mittelwerte des Hämatokrits aller Gunn-Ratten - homozygot und heterozygot - der 1. Blutprobe (HKT1) und der 2. Blutprobe (HKT2) - nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt, (siehe Text S. 47 - 49).

Hämatokrit (Vol. %)

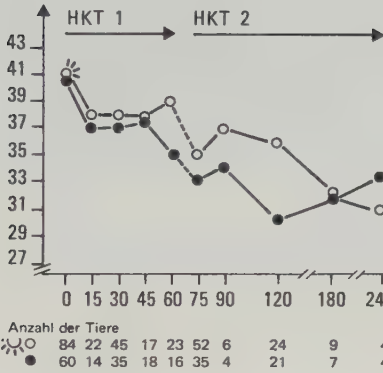


Abb. 12a

Hämatokrit (Vol. %)

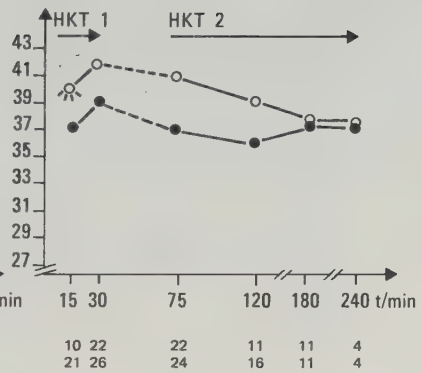


Abb. 12b

Abb. 12a+b:

Die Mittelwerte des Hämatokrits aller homozygoten Gunn-Ratten (Abb. 12a) und aller heterozygoten Gunn-Ratten (Abb. 12b) der 1. Blutprobe (HKT1) und der 2. Blutprobe (HKT2) nach i.v. und s.c. Injektion von 100 mg/kg Ampicillin, bestrahlt und unbestrahlt, (siehe Text S. 47 - 49)

Der an einzelnen Ratten dargestellte Hämatokrit im Verlauf eines Versuches ist den Abb. 5 - 7a+b, siehe S. 35 - 37 zu entnehmen. (siehe Text S. 47 - 49)

Zusammenfassung der Resultate

(Hämatokrit)

Der χ^2 -Test, das Kurvenbild aus Mittelwerten und die Darstellung des Hämatokrit-Verlaufes einzelner Ratten zeigen zusammenfassend folgendes:

- Eine Abnahme des Hämatokrits mit der Zeit, sowohl im Licht als auch im Dunkeln;

-- einen vorwiegend höheren Hämatokrit bei den bestrahlten Tieren als bei den unbestrahlten Tieren:

- Der χ^2 -Test zeigt in Tab. 9 bei den Tieren unter Licht zum Zeitpunkt $t = 60$ min und $t = 120$ min einen höheren HKT-Wert als bei den Vergleichstieren im Dunkeln.

Eine Unterteilung in homo- und heterozygote Tiere läßt den im Licht höheren HKT lediglich in der Zeitgruppe von 120 min bei den homozygoten Gunn-Ratten erkennen (Tab. 10/Auszug),

eine, zumindest in der Zeitgruppe von 120 min, deutliche Korrelation mit dem analogen χ^2 -Test für die Serum-Ampicillin-Konzentration (vgl. Tab. 3, 4a, S. 29 - 30).

Die heterozygoten Gunn-Ratten weisen in der Gegenüberstellung ihres HKT im Licht und im Dunkeln keinen Unterschied auf.

- Das Kurvenbild zeigt in Abb. 11 bei den Tieren unter Licht in mehr als der Hälfte der Zeitgruppen (6 von 9) einen höheren HKT-Wert als bei den Vergleichstieren im Dunkeln,

korrelierend mit dem analogen Kurvenbild der Serum-Ampicillin-Konzentration (vgl. Abb. 3, S. 32).

Abb. 12a+b, die die Tiere in homo- und heterozygote Tiere trennt, läßt die im Licht höheren HKT-Werte sowohl bei den homo- als auch bei den heterozygoten Gunn-Ratten erkennen (vgl. Abb. 4a+b, S. 33).

Dabei fällt auf, daß die in Abb. 11 und 12a+b höheren HKT-Werte im Licht in den ersten 2 Stunden zu finden sind. Danach beobachtet man einen Anstieg des HKT zwischen 120 + 180 min (→ 240 min) im Dunkeln und ein Gleichbleiben zwischen 180 + 240 min im Licht und im Dunkeln (bzw. einen leichten Abfall im Licht) - möglicherweise als Ausdruck eines Konzentrations-effektes.

-- einen vorwiegend langsameren Hämatokrit-Abfall bei den 'Lichttieren' als bei den 'Dunkeltieren', erkennbar in der Zeitspanne 30 + 75 min, sowohl bei den homo- als auch bei den heterozygoten Tieren, korrelierend mit dem ebenso zwischen 30 + 75 min am deutlichsten erkennbaren langsameren Abfall der Serum-Ampicillin-Konzentration unter Licht (Abb. 5a+b, S. 35).

(HKT-Abfall zwischen 0 → 30 → 75 min im Licht durchschnittlich 5,3 Vol. %, im Dunkeln durchschnittlich 9,1 Vol. %).

Bei den homozygoten Tieren erkennt man den langsameren Hämatokrit-Abfall unter Licht auch zwischen den Zeitgruppen 15 und 120 min (Abb. 12a, S. 47)

(HKT-Abfall zwischen 0 → 15 → 120 min im Licht durchschnittlich 2 Vol. %, im Dunkeln durchschnittlich 7 Vol. %);

- einen (am Beispiel der homozygoten Gunn-Ratten erkennbar) vorwiegend höheren Hämatokrit-Abfall in der Zeitspanne 0 → 15 und 0 → 30 min als in der Zeitspanne 30 → 75 min im Licht und im Dunkeln (Abb. 5a+b, S. 35; siehe auch S. 58).

(Eine Abnahme des Hämatokrits auch mit der Zahl der Blutentnahmen zeigte sich bei den in dieser Arbeit nicht bewerteten Versuchen mit 3 und 4 Blutentnahmen (siehe S. 15), die zwischen 30 und 240 min sowohl im Licht als auch im Dunkeln einen HKT-Abfall bis 20 Vol. % und mehr aufwiesen.

Nach der bei allen Tieren nach 2 Std. vorgenommenen Sondierung von elektrolytfreier Glucose 5 % könnte es sich hierbei aber auch um Wasser- und Volumenverschiebungen vom Extrazellulär- zum Intrazellulärraum handeln (hypotone Hyperhydratation), wobei der HKT ebenfalls erniedrigt ist (46).)

B) Versuche mit Cefazolin

Dosierung: 25 mg/kg Cefazolin

- intravenös injiziert -

Die Versuche wurden durchwegs mit homozygoten Gunn-Ratten und den Zeitstufen 30 und 75 min durchgeführt.

Das Präparat wurde von allen Tieren (11 Ratten) gut vertragen.

Die Serum-Cefazolin-Konzentration zeigt in der Gegenüberstellung bestrahlter und unbestrahlter Tiere folgendes Ergebnis:

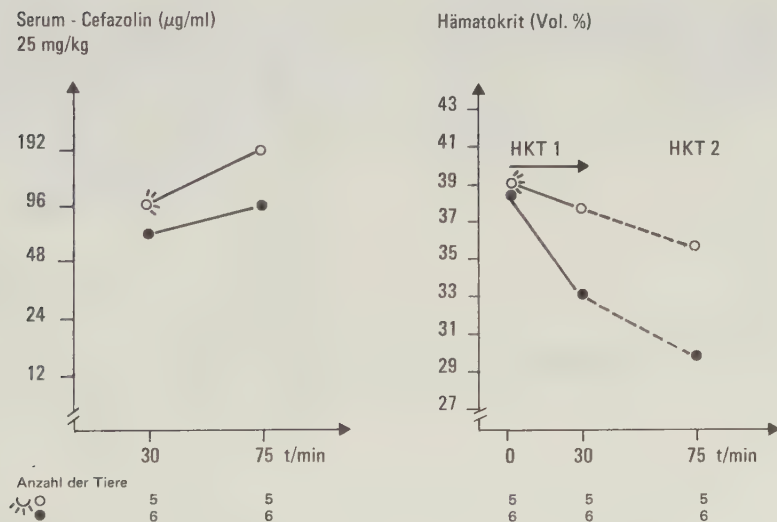


Abb. 13:

Die Medianwerte der Serum-Cefazolin-Konzentration und die Mittelwerte des Hämatokrits aller (homozygoten) Gunn-Ratten nach i.v. Injektion von 25 mg/kg Cefazolin, bestrahlt und unbestrahlt.

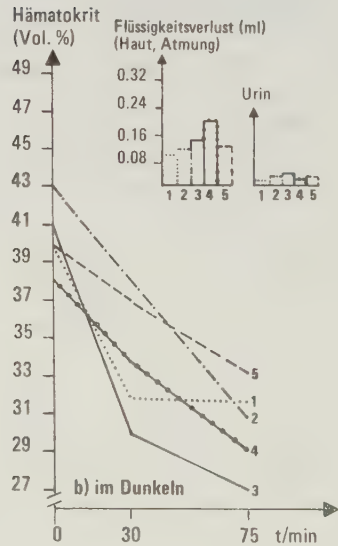
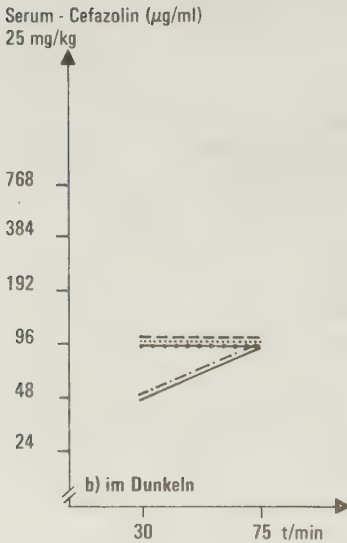
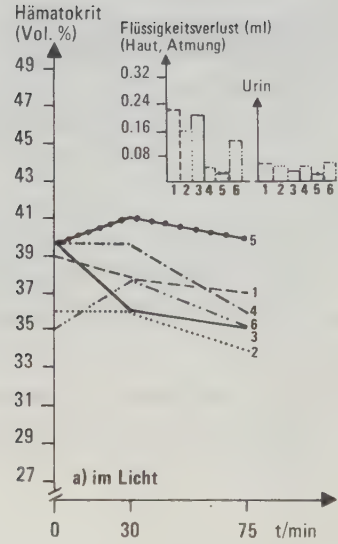
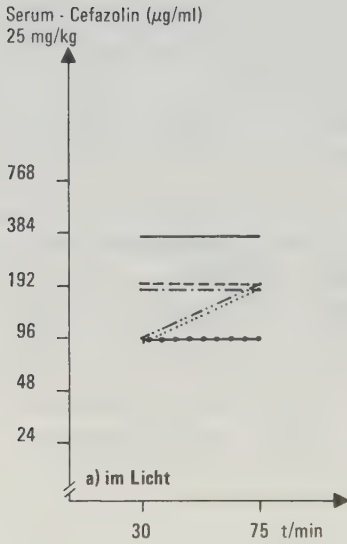


Abb. 14a+b:

Die Serum-Cefazolin-Konzentration und der Hämatokrit (und der Flüssigkeitsverlust über Niere und Haut und/oder Atmung, s.S. 59) der einzelnen homozygoten Gunn-Ratten im Verlauf eines Versuches nach i.v. Injektion von 25 mg/kg Cefazolin,
a) bestrahlt b) unbestrahlt. kg

In den Abb. 13 und 14a+b erkennt man wie bei den Versuchen mit Ampicillin eine höhere Serum-Cefazolin-Konzentration bei den bestrahlten Tieren als bei den unbestrahlten Tieren.

Die während der Zeitspanne 30 → 75 min gleichbleibende oder sogar 'ansteigende' Serum-Cefazolin-Konzentration zeigt ein ähnliches Bild wie die Versuche mit Ampicillin, mit dem Unterschied, daß bei den Versuchen mit Cefazolin bestrahlte und unbestrahlte Tiere betroffen sind und ein Abfall der Serum-Cefazolin-Konzentration bei keinem Tier beobachtet wurde.

Der Verlauf der Serum-Cefazolin-Konzentration scheint also ähnlich dem der Serum-Ampicillin-Konzentration zu sein, zumindest in der Zeitstufe von 30 → 75 min.

Die an 5 Tieren zusätzlich nach 3 Stunden bestimmte Serum-Cefazolin-Konzentration zeigte im Licht und im Dunkeln noch meßbare Werte. 4 Stunden nach der Injektion war keine antibakterielle Aktivität im Serum mehr nachweisbar.

Hämatokrit

Der Hämatokrit zeigt auch bei den Versuchen mit Cefazolin eine Korrelation mit der Serum-Cefazolin-Konzentration: Er liegt bei den bestrahlten Tieren höher als bei den unbestrahlten Tieren (Abb. 13 und 14a+b).

Der im Vergleich zu den 'Dunkeltieren' wieder langsamere Hämatokrit-Abfall bei den 'Lichttieren' (HKT-Abfall zwischen (0) → 30 → 75 min im Licht durchschnittlich 2,4 Vol. %, im Dunkeln 9,5 Vol. %) korreliert diesmal nicht mit einem im Licht geringeren Serum-Cefazolin-Konzentrations-Abfall als im Dunkeln.

Die an 3 Tieren getestete intravenöse Gabe der doppelten Dosis Cefazolin (50 mg/_{kg} Cefazolin) wurde von diesen nicht vertragen: 2 Tiere krampften zeitweise, 1 Tier verstarb innerhalb von 30 min post injectionem.

Der χ^2 -Test konnte hier wegen der geringen Anzahl von Tieren nicht angewandt werden.

C) Versuche mit Gentamycin

Dosierung: 10 mg/kg KG Gentamycin

- intravenös injiziert -

Die Versuche wurden mit 12 homo- und 3 heterozygoten Gunn-Ratten und den Zeitstufen 15, 30, 75 und 90 min durchgeführt.

Das Präparat wurde von allen Tieren gut vertragen.

Die Serum-Gentamycin-Konzentration zeigt in der Gegenüberstellung bestrahlter und unbestrahlter Tiere folgendes Ergebnis:

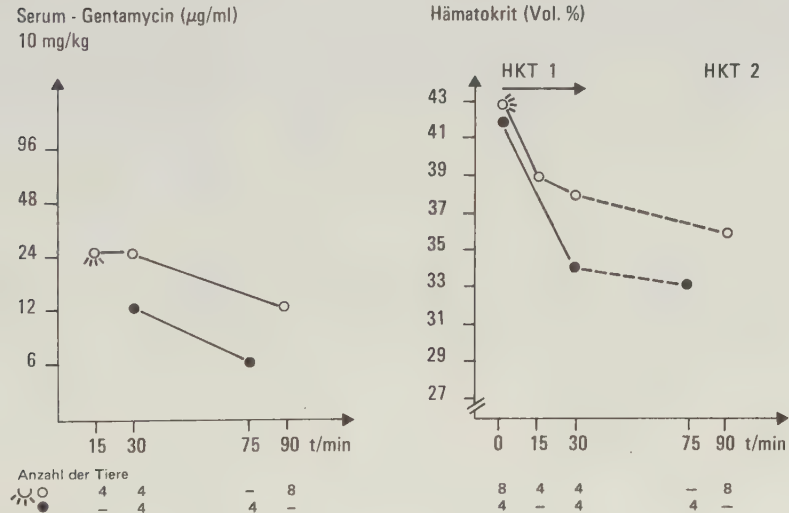
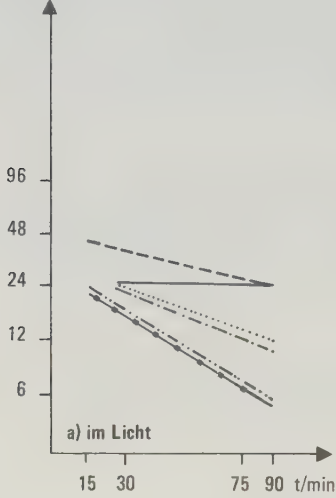


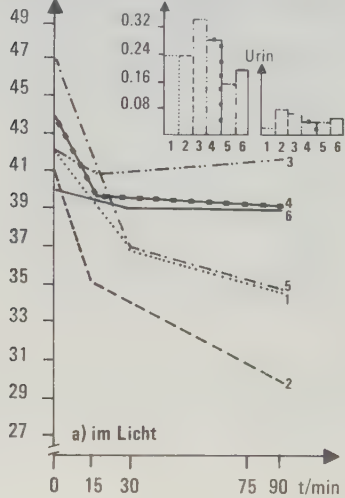
Abb. 15:

Die Medianwerte der Serum-Gentamycin-Konzentration und die Mittelwerte des Hämatokrits aller homozygoten Gunn-Ratten nach i.v. Injektion von 10 mg/kg Gentamycin, bestrahlt und unbestraht.

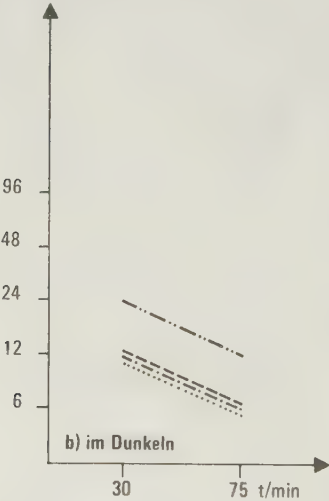
Serum - Gentamycin ($\mu\text{g/ml}$)
10 mg/kg i. v.



Hämatokrit
(Vol. %)



Serum - Gentamycin ($\mu\text{g/ml}$)
10 mg/kg i. v.



Hämatokrit
(Vol. %)

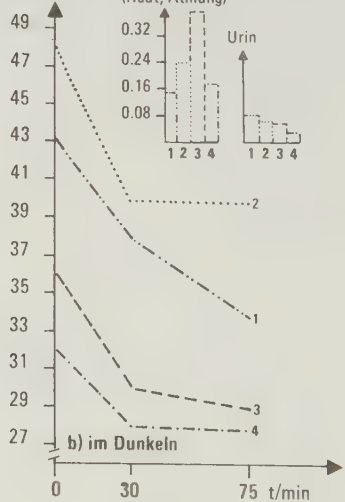


Abb. 16a+b:

Die Serum-Gentamycin-Konzentration und der Hämatokrit (und der Flüssigkeitsverlust über Niere und Haut und/oder Atmung, s.S. 59) von einzelnen homozygoten Gunn-Ratten im Verlauf eines Versuches nach i.v. Injektion von 10 mg/kg Gentamycin
a) bestrahlt b) unbestrahlt.

Die Abb. 15 und 16a+b lassen in Übereinstimmung mit den Versuchen mit Ampicillin und Cefazolin eine höhere Serum-Gentamycin-Konzentration bei den bestrahlten Tieren als bei den unbestrahlten Tieren erkennen.

(Dabei ist zu beachten, daß hier der 30 min-Wert gut und der 75 min- und 90 min-Wert nur unter Berücksichtigung des Unterschiedes von 15 min verglichen werden kann.)

Während der Zeitspanne 30 → 75 min, 30 → 90 min und 15 → 90 min ist bei mehr als 2/3 der Tiere sowohl im Licht als auch im Dunkeln ein deutlicher Abfall der Serum-Gentamycin-Konzentration zu beobachten.

Damit findet bei den Versuchen mit Gentamycin in den genannten Zeitspannen eine schnellere Abnahme der Serum-Konzentration statt als bei den analogen Versuchen mit Ampicillin und Cefazolin.

Die 3 heterozygoten Tiere unter Licht zeigen zwischen 30 → 90 min eine Serum-Gentamycin-Konzentration von 24 → 12 µg/ml, 24 → 6 µg/ml, 12 → 6 µg/ml und damit ein ähnliches Bild.

Die an 5 (homozygoten) Tieren zusätzlich nach 3 Stunden bestimmte Serum-Gentamycin-Konzentration zeigte im Licht und im Dunkeln noch meßbare Werte. 4 Stunden nach der Injektion war keine antibakterielle Aktivität im Serum mehr nachweisbar.

Hämatokrit

Der Hämatokrit zeigt auch bei den Versuchen mit Gentamycin höhere Werte bei den bestrahlten als bei den nicht bestrahlten Tieren und damit eine Korrelation mit der Serum-Gentamycin-Konzentration.

Im Gegensatz zu den Versuchen mit Ampicillin und Cefazolin zeigt er aber hier in der Zeitspanne 30 → 75 (90) min keinen langsameren Abfall im Licht als im Dunkeln, d.h. im Licht und im Dunkeln einen ähnlichen Abfall, korrelierend mit dem im Licht und Dunkeln ähnlichen Abfall der Serum-Gentamycin-Konzentration.

(Wie bei den analogen Versuchen mit Ampicillin ist bei den meisten Tieren auch hier auffallend, daß im Licht und Dunkeln der Hämatokrit-Abfall in der Zeitspanne 0 → 15 und 0 → 30 min größer ist als in der Zeitspanne 30 → 75 und 30 → 90 min (vgl. Abb. 5a+b, S. 35 und S. 49).)

Die 3 homozygoten Tieren verabreichte intravenöse Gabe der halben Dosis Gentamycin (5 mg/kg) zeigte im Reihenverdünnungstest bereits in der höchsten Konzentration Bakterienwachstum.

Die 3 heterozygoten Tieren verabreichte intravenöse Gabe der doppelten Dosis Gentamycin (20 mg/kg), die von den Tieren gut vertragen wurde, zeigte unter Licht in der Zeitspanne 30 → 75 min gleichbleibende Serumwerte an.

Der χ^2 -Test konnte wegen der geringen Anzahl von Tieren hier nicht angewandt werden.

D) Wasserhaushalt und Gewicht

Der Flüssigkeitsverlust der Gunn-Ratten über Niere und Haut und/oder Ausatemungsluft (perspiratio insensibilis) wurde nach dem auf S. 16 + 17 beschriebenen Vorgehen annähernd ermittelt.

Er ist den Einzeldarstellungen der Versuche mit Cefazolin und Gentamycin zu entnehmen (Abb. 14a+b und 16a+b, S. 52 + 56). Jede Säule entspricht einem Tier (1 = Ratte 1, 2 = Ratte 2 etc.). Die Kennzeichnung stimmt mit den Hämatokrit- (und Antibiotika-) Kurven überein.

Bei allen Versuchen mit den Zeitstufen bis 75 (90) min zeigen sowohl homozygote und heterozygote als auch bestrahlte und nicht bestrahlte Tiere ein ähnliches Bild:

- Flüssigkeitsverlust/Urin

bei allen Tieren durchschnittlich 0,04 ml

- Wasserverlust außer Urin

bei den Tieren im Licht durchschnittlich 0,20 ml

bei den Tieren im Dunkeln durchschnittlich 0,15 ml

Eine direkte Zuordnung zum Hämatokrit (bzw. zur Serum-Antibiotika-Konzentration) konnte in einer Reihe der Tiere im Licht und im Dunkeln nicht gefunden werden.

Ebenso ließ sich der Flüssigkeitsverlust in einer Reihe der Tiere nicht direkt korrelieren mit dem Gewichtsverlauf.

Unter dem Strich aber wird im Durchschnitt eine Korrelation mit dem Hämatokrit und dem Gewichtsverlauf deutlich.

Der Gewichtsverlust während eines Versuches beträgt unabhängig von der Zeitdauer und der Tierart

bei den Tieren im Licht durchschnittlich 0,30 g,

bei den Tieren im Dunkeln durchschnittlich 0,20 g.

E) Bilirubin

Der bei den Versuchen mit homozygoten Gunn-Ratten nach jeder Blutentnahme ermittelte Bilirubinwert zeigt Differenzen zwischen den bestrahlten und nicht bestrahlten Tieren.

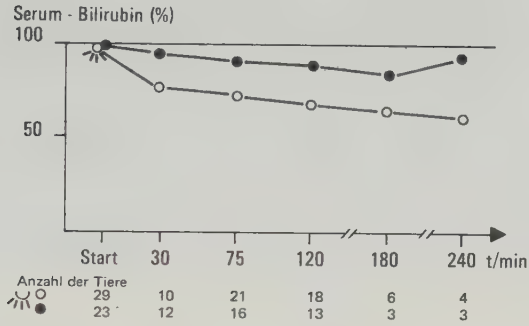
Wie u. a. aus den Veröffentlichungen des Arbeitskreises um Ballowitz bekannt (4), findet sich auch in den vorliegenden Versuchen ein deutlicher Abfall der Serum-Bilirubin-Konzentration bei den mit blauem Licht bestrahlten Tieren.

Bei den im Dunkeln gehaltenen Tieren dagegen beobachtet man ein mehr oder weniger Konstantbleiben der Serum-Bilirubinwerte.

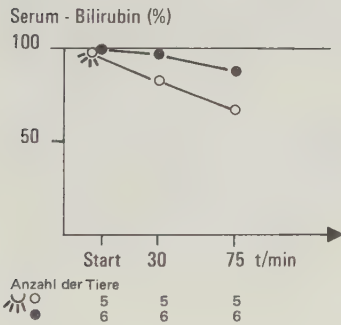
In den folgenden Abb. 17a-c werden die Mittelwerte des Serum-Bilirubins der 3 - 5 Tage alten homozygoten Gunn-Ratten dargestellt. Der Ausgangswert des Serum-Bilirubins wird mit 100 % gleichgesetzt, er wurde zu Beginn der Versuche vor der Injektion bestimmt. Die einzelnen Werte schwankten zwischen 5 und 11 mg/dl. Den Prozentberechnungen wurden zugrunde gelegt immer nur die Ausgangswerte der analogen Tiere, bei denen das Bilirubin zu den einzelnen Zeiten bestimmt wurde - und nicht der mittlere Ausgangswert aller Tiere gemeinsam.

Der Bilirubinwert der 1. und 2. Blutprobe wurde zusammengefaßt wiedergegeben. Eine Gegenüberstellung der Serum-Bilirubin-Konzentration der 1. und 2. Blutprobe im χ^2 -Test (am Beispiel der Versuche mit Ampicillin) zeigte in keiner Zeitstufe einen Unterschied zwischen beiden Konzentrationen an.

a) Ampicillin



b) Cefazolin



c) Gentamycin

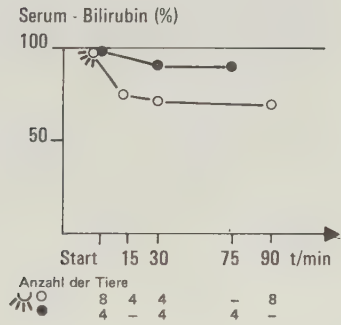


Abb. 17a-c:

Die Mittelwerte des Serum-Bilirubins in Prozent des Ausgangswertes aller homozygoten Gunn-Ratten der Versuche mit

a) Ampicillin (nach s.c. Injektion von 100 mg/kg)

b) Cefazolin (nach i.v. Injektion von 25 mg/kg)

c) Gentamycin (nach i.v. Injektion von 10 mg/kg)

bestrahlt (○) und unbestrahlt (●)

In den Abb. 17a-c kann man den regelmäßigen Abfall der Bilirubin-Konzentration im Serum bei den bestrahlten Tieren deutlich ablesen. Bereits nach 30 min liegen die Werte unter der Kurve der im Dunkeln gehaltenen Tiere. Nach 75 (90) min erreichen die Werte 70 % und (bei den Versuchen mit Ampicillin) nach 4 Std. 64 % des Ausgangswertes.

Die Kurve der im Dunkeln gehaltenen Tiere dagegen zeigt einen flachen Verlauf.

Eine angedeutet leichte Senkung des Serum-Bilirubins ist zu Beginn der Versuche als Folge des Verdünnungseffektes durch die Injektion (s.c. - langsamer, i.v. - schneller) anzusehen.

IV. Diskussion

(Fragestellung) Antibiotika spielen in der Verhütung und Behandlung von Neugeboreneninfektionen eine wichtige Rolle. Bei ihrer klinischen Anwendung sind pharmakokinetische Daten wie Dosis-Wirkungsrelationen, Toxizitätsbestimmungen und Serum-Eiweißbindung ebenso zu berücksichtigen wie etwa auch die Möglichkeit einer Bilirubin-Albuminbindungskonkurrenz.

Letzteres Problem steht besonders bei Früh- und Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie im Mittelpunkt der Überlegung. Die Forderung nach exakten Kenntnissen hierüber wird allgemein anerkannt und hat seit den einschlägigen Arbeiten von Silverman/1956 (47) und Johnson/1959 (23) bereits zu zahlreichen Veröffentlichungen geführt (2,3;5;12;45;52,55).

Das Ziel ist, für Neugeborene möglichst nur solche Antibiotika zu verwenden, die eine sehr geringe oder gar keine Bilirubin-Albumindissoziation herbeiführen und damit die Gefahr eines Kernikterus ausschließen.

Viele der in diesem Sinne inzwischen als unbedenklich erwiesenen Antibiotika werden auch während der Fototherapie verwendet.

Die an ikterische Neugeborene während der Fototherapie verabreichten Antibiotika werden einmal direkt = unmittelbar von blauem Licht beeinflusst und zum anderen indirekt über Veränderungen der Blutzirkulation, des Flüssigkeitshaushaltes und der Ausscheidungsfähigkeit der Niere.

Über den Einfluß des für die Fototherapie verwendeten blauen Lichtes auf das Verhalten des Medikamentenstoffwechsels gibt es bisher nur wenige Erfahrungen.

Das ist der Grund dafür, daß in der Arbeitsgruppe um Ballowitz an der Kinderklinik der FU Berlin für Neugeborene relevante Medikamente/Antibiotika in ihrer Wirkung unter Fototherapie untersucht werden.

(Tiermodell) Nach den bisherigen Erfahrungen eignet sich für vorklinische in-vivo-Versuche dieser Art ganz besonders die Gunn-Ratte.

Die Gunn-Ratte antwortet in sehr ähnlicher Weise wie das Neugeborene auf pathogenetische und therapeutische Fragestellungen auf dem Gebiet der Hyperbilirubinämie, insbesondere auch auf die Fototherapie. Dabei scheinen 3 bis 5 Tage alte Ratten die Verhältnisse beim menschlichen Früh- und Neugeborenen am ehesten widerzuspiegeln.

Allerdings muß man einige Besonderheiten dieser Ratten beachten, um die Ergebnisse der Tierversuche auf das menschliche Neugeborene sinnvoll übertragen zu können:

So ist z. B. die Körperoberfläche einer neugeborenen Ratte wesentlich größer als die eines Neugeborenen und der (Basis-) Stoffwechsel der neugeborenen Gunn-Ratte relativ höher als der des neugeborenen Menschen (Ballowitz 5,6). Eine Konkurrenz injizierter Pharmaka um die Glucuronyltransferase in der Leber läßt sich an der homozygoten Gunn-Ratte nicht testen, da diese einen absoluten Mangel an Glucuronyltransferase hat.

Zu beachten ist ferner die generelle Schwierigkeit der Zucht von Gunn-Ratten und die damit verbundene Möglichkeit von Varianten im Verhalten insbesondere junger Ratten.

Aus diesem Grunde wurden die Versuchsbedingungen möglichst 'schonend' gestaltet. Das bedeutet, daß auf eine gesonderte Beurteilung des direkten und des indirekten Lichteffektes der Fototherapie verzichtet werden mußte.

Damit berücksichtigen die Versuchsergebnisse der vorliegenden Arbeit den Einfluß der Fototherapie insgesamt, d. h. den direkten und den indirekten Einfluß auf das Verhalten der Serum-Antibiotika-Konzentration und geben damit auch praxisnahe Auskünfte.

Um aus o. a. Gründen den Tieren möglichst wenige Injektionen zuzumuten und die Zahl der Blutentnahmen so gering wie möglich zu halten, wurde zu Versuchsbeginn nur eine einzelne, relativ hohe Dosis (im Bereich der für Säuglinge empfohlenen Tages-

dosis) des zu untersuchenden Präparates injiziert - und nur zweimal Blut entnommen.

Das sollte bei der Übertragung der damit beobachteten Resultate auf klinische Situationen beim Menschen berücksichtigt werden.

(Literaturvergleich/Bezug auf meine Ergebnisse) Nach dem Studium der mir vorliegenden Veröffentlichungen (siehe S. 81-87) fällt auf, daß nur wenige Arbeiten über den Einfluß des bei der Fototherapie verwendeten blauen Lichtes auf das Verhalten von Medikamenten/Antibiotika im Serum berichten. Die in diesem Zusammenhang in den 30er Jahren erstmals aufgezeigte Lichtempfindlichkeit einiger Arzneimittel, so z. B. die des Tetrazyklins und der Sulfonamide ist u. a. von Barth (9) und Moore (34) eindrucksvoll beschrieben worden. Jüngere Studien über das Riboflavin weisen auf fotochemische Aktionen von Flavinen unter blauem Licht hin (Arbeitskreis um Ballowitz, 7, 57; Kostenbauder et al., 24). (Diese können auch in Form von Multivitaminen in Aminosäure enthaltenen Infusionslösungen unter dem Einfluß von blauem Licht die Struktur der Aminosäure schädlich beeinflussen (11).) Es wird auch diskutiert, daß Bilirubin-Metaboliten unter Fototherapie möglicherweise fotochemische Aktionen an 'anderen Substanzen' auslösen können (10).

Fotochemische Aktionen kommen vor, wenn ein Molekül (sichtbares) Licht absorbiert (→ Fotosensibilisator) und die so gewonnene Lichtenergie auf ein weiteres Molekül überträgt (≙ Schaffung aktiven singulären Sauerstoffs). Dieses Molekül wird dann zu einem aggressiven chemischen Agens und induziert fotodynamische (Re-)Aktionen etwa in Form von neurologischen Symptomen, Hautveränderungen, Dyspnoe, Tetanie.

Eine Reihe von Antibiotika und Sulfonamiden sind auf mögliche fotochemische (Re-)Aktionen hin untersucht worden.

Hier sind die Studien aus dem Arbeitskreis um Ballowitz (2) und Lucey (29) zu erwähnen.

Die von Ballowitz (und Hanefeld) am Tierexperiment getesteten

Pharmaka wie Ampicillin, Cefazolin, Gentamycin; Sulfisoxazole (Gantrisin), Sulfadimethoxine (Madribon) u. a. zeigten sich nicht als Agens (Teil) eines für fotochemische Aktionen notwendigen Ablaufes.

Zu gleichen Ergebnissen gelangte Lucey bei Versuchen mit Penicillin, Ampicillin und Kanamycin am Neugeborenen.

Auch in den von mir durchgeführten Versuchen mit Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin konnten keine fotochemischen Prozesse beobachtet werden.

Interessant ist gleichzeitig die Frage nach einer möglichen Aktivierung hepatisch-metabolischer Prozesse während der Fototherapie. Mc Donagh (15, 16) und Ostrow (37) zeigten an Gunn-Ratten auf, daß die Fototherapie nicht nur die Ausscheidung von Bilirubin-Metaboliten verursacht, sondern auch die Ausscheidung von unkonjugiertem Bilirubin durch die Leber erhöht.

Hollwich (22) und Scheving (44) stellten fest, daß die Letalität nach Gabe von Phenobarbital, Amphetamin und Acetonitril bei Mäusen und Ratten unter Lichteinwirkung wesentlich niedriger liegt als im Dunkeln. Lucey (28) geht davon aus, daß hier eine reversible Aktivierung hepatisch-metabolischer Prozesse auch von Seitenwegen für Pharmaka während der Fototherapie stattfindet. Auch von Yeary (60) liegen Beobachtungen vor, die diese Theorie unterstützen.

Änderungen in der Leberstruktur bei ikterischen und nicht ikterischen Gunn-Ratten unter Fototherapie werden beschrieben (Goodman, 19).

Auch die an Gunn-Ratten während der Fototherapie festgestellte deutliche Senkung der Letalität nach Gabe einzelner Antibiotika in verschiedener Dosierung (Arbeitskreis um Ballowitz, 2, 45) schließt nicht aus, daß hier die Fototherapie, neben der Wirkung auf das Bilirubin, in den Metabolismus von Arzneimitteln fördernd eingreift.

Im Gegensatz dazu hat Windorfer (53) im Zusammenhang mit der Frage nach der Fremdstoffelimination unter Fototherapie im Tierexperiment nachgewiesen, daß Ampicillin eine unveränderte

Serum-Halbwertzeit besitzt. Nach der Injektion einer zweiten Dosis hat er sogar einen erheblichen Anstieg der Serumkonzentration nach der Lichtbehandlung festgestellt.

Da dieser Anstieg mit einem Anstieg des Hämatokrits einherging, hat der Autor dieses Ergebnis in einer späteren Arbeit in Zusammenhang mit möglichen Flüssigkeitsverschiebungen während der Fototherapie gebracht, s. u. (54).

Aus den Ergebnissen meiner Versuche lassen sich ähnliche Schlüsse ziehen:

Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin zeigen höhere Serumkonzentrationen und der Hämatokrit höhere Werte unter Lichtbehandlung als im Dunkeln.

Sieht man von dem unter Licht beobachteten höheren Hämatokritwert ab, so könnten die höheren Serum-Antibiotika-Konzentrationen auch Ausdruck einer Beeinflussung der Nierenfunktion sein. Alle drei Antibiotika werden vorwiegend renal ausgeschieden.

Bei einer physiologischen Nierenunreife beispielsweise ist die glomeruläre Filtration bis zu 50 % und die Tubulusfunktion bis zu 30 % eingeschränkt, die Nierendurchblutung vermindert (25;46). Daraus resultieren u. a. eine verzögerte Clearance von Pharmaka, deren Elimination überwiegend durch die Niere erfolgt, und damit erhöhte Serumkonzentrationen und erhöhte Serum-Halbwertzeiten von Medikamenten/Antibiotika (18;20;26). Die Differenz zwischen den Werten im Licht und im Dunkeln wäre damit aber noch nicht geklärt.

Da die unter Lichtbehandlung höheren Serum-Antibiotika-Konzentrationen in meinen Versuchen mit jungen Gunn-Ratten aber nur bei den ikterischen Tieren anzutreffen sind, dürfte das unkonjugierte Bilirubin dafür verantwortlich sein. Call (14) weist darauf hin, daß das unkonjugierte Bilirubin eine 'toxoid' (hemmende) Wirkung auf das Nierengewebe hat und die Konzentrationsfähigkeit der Niere (und damit auch die Rückresorption von Pharmaka und ihren Metaboliten (18)) einschränkt. Durch Senkung der Serum-Bilirubin-Konzentration während der Fototherapie aber wird dann die Konzentrationsfähigkeit der Niere normalisiert.

Allerdings würde man hierfür eher eine längere Zeitspanne erwarten als sie in meinen Versuchen gegeben war.

Die bei den ikterischen Tieren unter Licht höheren Antibiotikakonzentrationen könnten aber auch Ausdruck sein für eine Stimulierung der antibakteriellen Eigenschaften des Serums unter Fototherapie. Bei der Untersuchung der bakteriziden Eigenschaften des Serums ikterischer und nicht ikterischer Neugeborenen haben Rubaltelli und Miler (33;42) nachgewiesen, daß diese bei Hyperbilirubinämie herabgesetzt ist. Als möglicher Störfaktor wird auch hier das unkonjugierte Bilirubin genannt, das die Stimulierbarkeit der Lymphozyten - zellgebundenes Immunsystem (in der Folge auch humorales Immunsystem (26)) vermindert. Nach der Lichtbehandlung beobachtete Rubaltelli einen Anstieg der IGM- (und einen leichten Abfall der IgG-) Konzentration und damit eine veränderte bakterizide Eigenschaft des Serums. Im Reagenzglas könnte hierdurch eine Steigerung der antibakteriellen Aktivität von Antibiotika unter Fototherapie vorgetäuscht werden.

Berücksichtigt man etwa den Aspekt der eingeschränkten Nierenfunktion bei Neugeborenen (bzw. jungen Ratten) und bei Hyperbilirubinämie und den der antibakteriellen Eigenschaften des Serums oder Störfaktoren im Wasserhaushalt, wie sie im folgenden beschrieben sind, so ist es schwierig, die oben gestellte Frage nach einer möglichen Aktivierung hepatisch-metabolischer Prozesse für Pharmaka unter Fototherapie zu beantworten.

Eine Erhöhung des Hämatokrits unter Fototherapie weist mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine Störung im Flüssigkeitshaushalt hin.

Der von Windorfer festgestellte erhöhte Hämatokrit in Korrelation mit einer erhöhten Serum-Ampicillin-Konzentration unter Fototherapie (53) legt die Vermutung nahe, daß die Fototherapie auf diesem Wege die Konzentration von Antibiotika erhöht.

Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen, die auf Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt während der Fototherapie im Sinne eines

vermehrten Wasserverlustes aufmerksam machen.

Oh und Mitarbeiter (35,36) und Wu und Mitarbeiter (58,59) berichten erstmals über einen erheblichen Anstieg der 'perspiratio insensibilis' und 'sensibilis' und über eine erhöhte Blutzirkulation während der Fototherapie. Auf Einzelheiten ist bereits in der Einleitung hingewiesen worden (28;35,36;54;58,59).

Auch in meinen Versuchen läßt sich ein erhöhter Wasserverlust über die Haut und/oder Atmung der Tiere unter Licht feststellen.

Windorfer erklärt dies mit einem vermehrten Flüssigkeitsverlust während der Fototherapie und den damit verbundenen Änderungen in der Flüssigkeitsverteilung zwischen dem Intrazellular- und Extrazellularraum (54).

Auf Grund der erhöhten Verluste von 'freiem' Wasser unter Fototherapie (Neigung zu hypertoner Dehydratation) sind (in der Folge kompensierend) Flüssigkeitsverschiebungen aus dem Intrazellular- in den Extrazellularraum eher anzunehmen als solche in die Zelle. Damit bliebe das intravasale Volumen und der Verteilungsraum für Medikamente insgesamt weitgehend geschont. Durch zusätzliche Blutverluste (z. B. Blutentnahmen) aber oder durch die etwa von Wu unter Fototherapie beobachtete erhöhte fäkale Ausscheidung von Elektrolyten und eine dadurch verursachte negative Na-Bilanz (59) kann das extrazelluläre/intravasale Volumen wiederum in umgekehrter Richtung beeinträchtigt werden (Neigung zu isotoner — hypotoner Dehydratation).

Das kann zur Folge haben, daß der Hämatokrit und die Konzentration von Medikamenten/Antibiotika unter Fototherapie erhöht ist.

Auch meine Ergebnisse zeigen Korrelationen zwischen der höheren Serum-Antibiotika-Konzentration von Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin und dem höheren Hämatokritwert während der Fototherapie.

Wechselwirkungen im Flüssigkeitshaushalt könnten bei den sicherlich hydrolabilen jungen Ratten meiner Versuche (und insbesondere auch bei Früh- und jungen Neugeborenen) eine dominierende Rolle spielen.

(Beurteilung der Ergebnisse) Die höheren Serum-Antibiotika-Konzentrationen und höheren Hämatokritwerte unter Lichtbehandlung stehen bei den Ergebnissen meiner Versuche eindeutig im Vordergrund.

Sie beziehen sich auf alle Versuche mit Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin.

Der unter Lichtbehandlung zusätzlich beobachtete langsamere Abfall der Serum-Antibiotika-Konzentration - mit einem bei der Mehrzahl der Tiere gleichzeitig auch langsamer verlaufenden Abfall des Hämatokrits - war auffallend.

Das betraf vor allem die Zeitspanne zwischen 30 und 75 min der Versuche mit Ampicillin. Die verschiedenen Anflutungszeiten des i.v. und s.c. injizierten Ampicillins wurden dabei berücksichtigt.

Da die im Licht und im Dunkeln differenten Serum-Antibiotika-Konzentrationen vornehmlich bei den homozygoten Gunn-Ratten aufgefallen sind (und der Hämatokrit bei den homo- und heterozygoten Tieren im Licht höhere Werte zeigte), ist es denkbar, daß hier die 'toxoid' (hemmende) Eigenschaft des unkonjugierten Bilirubins etwa auf das zelluläre Immunsystem (siehe S. 68) und/oder auf die Konzentrationsfähigkeit der Niere (siehe S. 67) zum Ausdruck kommt, die während der Lichttherapie abgeschwächt wird.

Nach diesen Ergebnissen liegt die Vermutung nahe, daß unter Lichtbehandlung die Serum-Antibiotika-Konzentration längere Zeit erhalten bleibt als im Dunkeln. Dies hat sich in meinen Versuchen - am Beispiel des Ampicillins - bei den heterozygoten Gunn-Ratten bestätigt: Während unter der Fototherapie Antibiotika-Konzentrationen im Serum nach 3 Stunden noch nachzuweisen waren, fehlten diese in der vergleichbaren Zeit bei den im Dunkeln gehaltenen Kontrolltieren.

Bei den homozygoten Gunn-Ratten fanden sich meßbare Antibiotika-Konzentrationen bis zu 3 Stunden sowohl unter Licht als auch im Dunkeln.

4 Stunden nach der Injektion war in allen von mir durchgeführten Versuchen keine antibakterielle Aktivität im Serum mehr nachweisbar.

Ein Fließgleichgewicht, sog. 'steady state', schien sich im Licht und im Dunkeln zwischen 60 und 120 min einzustellen.

Gemessen an der relativ kurzen Halbwertszeit der Antibiotika (Ampicillin 60 min, Cefazolin 90 min, Gentamycin 90 - 120 min (49)) weist eine noch meßbare Serum-Antibiotika-Konzentration nach 3 Stunden auf eine protrahierte Elimination der Antibiotika hin.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht von den Angaben der Literatur, nach denen bei Neugeborenen die Serum-Halbwertszeit am Beispiel des Ampicillins sich erst nach dem 6. Lebenstag reduziert (51). Gleiches könnte auch für Cefazolin und Gentamycin gelten, da beide einem dem Ampicillin ähnlichen Eliminationsmodus durch die Niere unterliegen.

Parallel zu meiner Arbeit von Simon (48) durchgeführte Versuche mit 1 - 2 Monate alten Gunn-Ratten (mit Fell) ließen bei einer ähnlichen Versuchsanordnung eine schnellere Elimination von Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin erkennen als bei den 3 - 5 Tage alten Gunn-Ratten. Hier war schon nach 70 - 90 min keine antibakterielle Aktivität im Serum mehr nachweisbar. Möglicherweise spielt bei der größeren Ratte die reifere Nierenfunktion und die (vermehrte) raschere Blutzirkulation, die nicht mehr so stark durch Störfaktoren beeinträchtigt wird, eine Rolle.

Der Abfall des Hämatokrits war unter Berücksichtigung der aufgezeigten Unterschiede zwischen Licht und Dunkel bei allen Tieren deutlich erkennbar. Dabei war der Zeitpunkt und die Anzahl der Blutentnahmen ausschlaggebend.

Die Korrelation mit der Serum-Antibiotika-Konzentration weist auf ein verändertes Gleichgewicht im Flüssigkeitshaushalt unter Fototherapie hin.

Zwar scheint der Wasserverlust über die Haut und/oder Ausatemungsluft während der Lichteinwirkung im Vergleich zu den

Kontrolltieren im Dunkeln mit durchschnittlich 0,05 ml Differenz unerheblich, makroskopisch aber fiel bei etwa gleicher Temperatur und Luftfeuchtigkeit im Licht- und Dunkelkäfig die etwas trockenere Haut der Tiere unter Licht auf. Auch war unter Licht ein etwas größerer Gewichtsverlust der Tiere festzustellen.

Der Wasserverlust über die Niere war sowohl bei den Licht- als auch bei den Dunkeltieren mit durchschnittlich 0,04 ml gering, gemäß der zu erwartenden eingeschränkten Nierenleistung in den ersten Lebenstagen (25) und der möglicherweise in meinen Versuchen zirkulatorisch bedingten Hypovolämie (siehe S. 69).

Eine gesetzmäßige Zuordnung des Wasserverlustes über die Haut und/oder Atmung und die Niere zur Höhe des Hämatokrits und der Serum-Antibiotika-Konzentration konnte nicht gefunden werden.

Auch wenn das Problem der Wasserbalance während meiner Versuche nicht sehr deutlich ins Auge sprang, so genügen bei den Rattenjungen möglicherweise schon geringfügige Wechselwirkungen zwischen Intrazellular- und Extrazellularraum, um die intravasalen Konzentrationsverhältnisse vorübergehend oder konstant zu ändern. Die ikterischen Gunn-Ratten unter Phototherapie sind davon offensichtlich bevorzugt betroffen.

Die Serum-Bilirubinkonzentration der homozygoten Gunn-Ratten zeigte im Vergleich zu den im Dunkeln gehaltenen Kontrolltieren die erwartete deutliche Senkung während der Lichtbehandlung.

Damit können auch in meinen Versuchen die aus der Literatur für das Serum-Bilirubin bekannten Differenzen zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Tieren bestätigt werden (Ballowitz, 1; Brodersen, 13; Ostrow, 38). Nach 75 (90) min lag bei allen Versuchen mit Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin die Serum-Bilirubinkonzentration im Licht durchschnittlich 20 % niedriger als im Dunkeln und erreichte damit 70 % des Ausgangswertes. Das war bei der im Bereich der Tagesdosis gelegenen Dosierung der Antibiotika - trotz unterschiedlicher Eiweißbindung (Ampicillin 10 (-20) %, Cefazolin 69-74 %, Gentamycin 0-30 (-45) % (51)) -

zu erwarten. Nur nach Injektion hoher Dosen stark proteingebundener Medikamente kann man eine als kritisch anzusehende Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung beobachten (Bratlid, 12; Arbeitskreis um Ballowitz, Heß, 21).

In Abhängigkeit von der Tatsache, daß die Minimale Hemmkonzentration jedes einzelnen Antibiotikums im eiweißhaltigen und eiweißfreien Milieu bei einem von mir durchgeführten in vitro-Test gleiche Resultate zeigte (= jeweils gleich große freie antibakteriell wirksame Anteile der Antibiotika), können auch somit mögliche Einflüsse des Serum-Albumins und -Bilirubins auf die Serum-Antibiotika-Konzentration bei der Beurteilung meiner Ergebnisse unberücksichtigt bleiben. Das betrifft etwa die Frage nach dem Albumin-gebundenen (unwirksamen) und freien (wirksamen) Anteil des Antibiotikums, die Frage der sog. 'Depotwirkung' der Proteine für Medikamente (18) und der Dissoziation Protein-gebundener Medikamente vom Albumin durch Bilirubin (12).

Damit würden u. U. auch mögliche Einflüsse von Faktoren, die in die Bilirubin-Albuminbindung eingreifen und dadurch indirekt die Serum-Antibiotika-Konzentration verändern können, wie beispielsweise Azidose (Nierenunreife, Hypoxie, Hypothermie) und niedriges Gesamteiweiß bzw. Serum-Albumin (Hungern) etc. keine nennenswerte Rolle spielen.

Ein Vergleich von Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin gibt Hinweise auf eine Ähnlichkeit im Verhalten der Serumkonzentrationen von Ampicillin und Cefazolin.

Sowohl bei Ampicillin als auch bei Cefazolin kann das aus der Literatur bekannte Bild des Konzentrationsabfalls (17;32;49) von mir nicht ganz bestätigt werden. Ampicillin zeigt unter Lichteinfluß (mehrfach auch im Dunkeln), Cefazolin unter Lichteinfluß und im Dunkeln zwischen 30 und 75 min einen auffallend langsamen Abfall, bei nahezu der Hälfte der Tiere auch ein Gleichbleiben oder sogar eine 'Erhöhung' ihrer Serumkonzentration.

Im Gegensatz dazu war - in Übereinstimmung mit anderen Literaturberichten (31;56) - beim Gentamycin in den vergleichbaren Zeitintervallen ein stetiger Abfall der Serumkonzentration deutlich zu erkennen.

Eine mögliche Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten wäre das unterschiedliche Verteilungsvolumen von Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin im Organismus. Während Ampicillin und Cefazolin eine gute Gewebediffusion und damit ein relativ großes Verteilungsvolumen zugeschrieben werden (32;39;49;51), trifft dieses für Gentamycin nicht zu. Hier beschränkt sich die Verteilung hauptsächlich nur auf den Extrazellularraum und wird zudem als sehr unterschiedlich bezeichnet (18;51). Bei Ampicillin und Cefazolin kommt es deshalb bei fallender Serumkonzentration zum Rückstrom aus dem Gewebe; das bedingt einen verzögerten Abfall der Antibiotika im Serum. Bei Gentamycin bleibt von vornherein prozentual ein sehr viel größerer Teil im Intravasalraum. Der Rückstrom während der Elimination ist geringer, was einen schnelleren Abfall des Antibiotikums im Serum zur Folge hat.

Der Effekt des Lichtes, durch den der Verteilungsraum für Medikamente über eine Erhöhung der Membranpermeabilität möglicherweise verändert wird (Windorfer, 54), mag beeinflussend hinzukommen, was am Beispiel des Ampicillins deutlich wird.

In diesem Zusammenhang dürfte auch - bei gleichem Alter der Ratten und gleicher Dosierung - die beobachtete Variabilität in der Höhe der Serumkonzentrations-Kurven von Ampicillin gesehen werden. Eine 'starke Variabilität' in der Höhe der Serumkonzentrations-Kurven von Ampicillin innerhalb einer gleichen Altersgruppe Neugeborener wurde auch von Driessen (17) beobachtet.

Die Fototherapie kann sowohl beim Neugeborenen als auch bei der jungen Gunn-Ratte die Auswirkungen einer Hyperbilirubinämie auf das ZNS vermindern bzw. verhüten. Der Effekt des Lichtes auf den Bilirubinmetabolismus ist bekannt. Ebenso bekannt ist die Minderung der 'Toxizität' unter blauem Licht derjenigen Medi-

kamente, die mit dem Bilirubin um die Proteinbindung konkurrieren.

Darüber hinaus gibt es Studien, die darauf aufmerksam machen, daß die Fototherapie auch den 'toxoiden' (hemmenden) Effekt des unkonjugierten Bilirubins auf das zelluläre Immunsystem und auf die Konzentrationsfähigkeit der Niere verringern oder aufheben kann. Dies scheint sich bei meinen Versuchen an den höheren Antibiotikawerten im Serum von bestrahlten gegenüber nicht bestrahlten homozygoten Kontrolltieren zumindest dann zu bestätigen, wenn der höhere Antibiotikawert mit einem höheren Hämatokritwert nicht korreliert.

Über den Einfluß von Licht auf die Serumkonzentration von Medikamenten/Antibiotika bei ikterischen Tieren bzw. hyperbilirubinämischen Neugeborenen liegen nur wenige Arbeiten vor.

Meine Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Bestrahlung der ikterischen Tiere mit blauem Licht die Antibiotika-Konzentration im Serum und den Hämatokritwert erhöhen kann. Dies dürfte in erster Linie durch Veränderungen des Gleichgewichtes im Flüssigkeitshaushalt der jungen Gunn-Ratten während der Fototherapie verursacht sein.

Unabhängig davon lassen meine Ergebnisse den Schluß zu, daß eine Fototherapie die Konzentration und Wirksamkeit der Antibiotika Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin im Serum nicht herabsetzt.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Frage, ob eine Phototherapie die Serumkonzentration von Antibiotika beim Neugeborenen beeinflusst.

Speziell sollte der Frage nachgegangen werden, ob Antibiotika durch Interaktionen mit Licht in vivo vorzeitig abgebaut werden.

Als Modell wurden 3 - 5 Tage alte homozygote (ikterische) und heterozygote (nicht ikterische) Gunn-Ratten benützt.

Bei der Bewertung der Ergebnisse müssen neben den direkten auch indirekte Lichteffekte, die z. B. den Flüssigkeitshaushalt oder die Blutzirkulation in den Kapillaren der Haut beeinflussen, berücksichtigt werden.

Die jungen Ratten erhielten Injektionen von Ampicillin, Cefazolin oder Gentamycin. Die verabreichte Einzeldosis entsprach in etwa der in Kliniken üblichen Dosierung. Nach der Injektion wurden die Tiere - unter genormten Versuchsbedingungen - mit blauem Licht bestrahlt oder blieben im Dunkeln.

In Zeitintervallen von 15 bis 240 min wurde die Serum-Antibiotika-Konzentration ermittelt, sowie der Hämatokrit und die Serum-Bilirubinkonzentration (letzteres nur bei den homozygoten Gunn-Ratten).

Während des Versuches wurde die Urinmenge gemessen, vor und nach dem Versuch das Gewicht bestimmt.

Generell ergaben sich höhere Antibiotika-Konzentrationen im Serum und höhere Hämatokritwerte bei den bestrahlten Tieren.

Dies dürfte in erster Linie auf Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt zurückzuführen sein, da im Licht auch eine leicht trockenere Haut der Tiere und ein etwas größerer Gewichtsverlust auftraten. Der Wasserverlust über die Niere schien im Licht und im Dunkeln gleich groß. Daraus kann man folgern, daß vor allem die 'perspiratio insensibilis' - der Wasserverlust z.B. durch die Haut oder die Ausatemungsluft - bei den bestrahlten Tieren erhöht war (was sich auch annähernd ermitteln ließ).

Das Wasserdefizit führt über einen Anstieg der osmotischen Konzentration zur Volumenverringerung des Intrazellular- und Extrazellularraumes und damit zu einer Hämokonzentration. Die beobachteten differenten Werte der Antibiotika-Konzentration und des Hämatokrits im Licht und im Dunkeln ließen sich damit erklären.

Die Antibiotika waren im Serum bis zu 3 Stunden nachweisbar. 4 Stunden post injectionem konnte keine antibakterielle Aktivität mehr gemessen werden.

Eine nach 3 Stunden noch meßbare Serum-Antibiotika-Konzentration weist für Substanzen mit einer relativ kurzen Halbwertszeit auf eine protrahierte Elimination hin.

Daß die physiologische Nierenunreife der jungen Versuchstiere dabei möglicherweise eine Rolle spielt, zeigen Paralleluntersuchungen an 1 - 2 Monate alten Gunn-Ratten (aus dem Arbeitskreis um Ballowitz, von Simon). Bei den älteren Tieren ergab sich bereits nach 90 min keine antibakterielle Wirksamkeit mehr.

Neben den im Licht höheren Serum-Antibiotika-Konzentrationen und höheren Hämatokritwerten war bei den Versuchen mit Ampicillin zusätzlich auch ein unterschiedlicher Verlauf der Serum-Antibiotika-Konzentration und des Hämatokrits im Licht und im Dunkeln festzustellen.

Die Ampicillin-Konzentration im Serum und der Hämatokrit fielen zwischen 30 und 75 min mit Bestrahlung langsamer, ohne Bestrahlung schneller ab. Bei den Versuchen mit Cefazolin und Gentamycin zeigt sich diese Auffälligkeit nicht. Cefazolin und Gentamycin zeigten im Abfall ihrer Serumkonzentration im Licht und im Dunkeln einen gleichen Verlauf.

Unabhängig von den erwähnten Differenzen im Licht und im Dunkeln sind Ähnlichkeiten im Verhalten der Serumkonzentrationen von Ampicillin und Cefazolin zu beobachten. Beide ließen einen auffallend langsamen Abfall in der Zeit zwischen 30 und 75 min erkennen. (Ein Fließgleichgewicht, sog. 'steady state', stellte sich zwischen 60 und 120 min ein.)

Dagegen erfolgte bei Gentamycin in der gleichen Zeitspanne ein schnellerer Abfall der Serumkonzentration.

Daraus läßt sich folgern, daß das aus der Literatur bekannte unterschiedliche Verteilungsvolumen von Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin hier eine Rolle spielt. Ampicillin und Cefazolin diffundieren gut in Gewebe, sie haben damit ein großes Verteilungsvolumen. Bei fallender Serumkonzentration verursacht der Rückstrom aus dem Gewebe einen verzögerten Abfall der Antibiotika im Serum.

Gentamycin verteilt sich dagegen hauptsächlich nur auf den Extrazellulärraum, prozentual bleibt von vornherein ein sehr viel größerer Teil im Intravasalraum. Der Rückstrom während der Elimination ist geringer; das bedingt einen schnelleren Abfall der Konzentration im Serum.

Die Differenzen zwischen Bestrahlung (Licht) und Nicht-Bestrahlung (Dunkel) sind besonders markant bei den homozygoten Gunn-Ratten aufgefallen. Da der Hämatokrit bei den homozygoten und heterozygoten Tieren im Licht und im Dunkeln die gleichen Unterschiede zeigte, sollten noch andere Faktoren diskutiert werden, die bei ikterischen jungen Gunn-Ratten und Neugeborenen ebenfalls Einfluß auf die Serum-Antibiotika-Konzentration nehmen könnten. 'Toxoide' Eigenschaften des unkonjugierten Bilirubins auf das zelluläre Immunsystem und auf die Konzentrationsfähigkeit (Reabsorption) der Niere sind bekannt. Die Fototherapie könnte durch Elimination des Bilirubins einen solchen Hemmechanismus abschwächen.

Die Serum-Bilirubinkonzentration der homozygoten Gunn-Ratten zeigte (im Vergleich zu den Kontrolltieren im Dunkeln) die erwartete deutliche Senkung während der Lichtbehandlung.

Einflüsse von seiten der Albuminbindung auf die Serum-Antibiotika-Konzentration (z. B. Dissoziation proteingebundener Medikamente vom Albumin durch die Anwesenheit von Bilirubin und damit Erhöhung des freien = wirksamen/meßbaren Anteils des Antibiotikums) dürften keine nennenswerte Rolle spielen. Im Dunkeln ist es nicht zu einem kompetitiven Abfall des Serum-

Bilirubins nach der Injektion der antibiotischen Mittel gekommen. In vitro ließen sich keine Unterschiede der Serum-Antibiotika-Konzentration im eiweißhaltigen (Serum) und eiweiß-freien Milieu (NaCl 0,9 %) feststellen.

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die Fototherapie keinen störenden Einfluß auf die Konzentration und Wirksamkeit der Antibiotika Ampicillin, Cefazolin und Gentamycin hat. Mit großer Wahrscheinlichkeit kommt es in vivo während der Fototherapie nicht zu Interaktionen der Medikamente mit dem Licht - auch nicht beim Ampicillin, dessen Lichtempfindlichkeit bekannt ist -, denn derartige Abläufe müßten letztlich einen beschleunigten Abbau bei den bestrahlten Tieren bewirken.

Konsequenzen für die Klinik ergeben sich aus der Forderung, das Gleichgewicht im Flüssigkeitshaushalt möglichst konstant zu halten und somit störende Veränderungen in der Serum-Medikamentenkonzentration zu vermeiden. Vor allem bei den besonders hydro-labilen Früh- und Neugeborenen sollte dieser Gesichtspunkt berücksichtigt werden.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) BALLOWITZ, L.
Hyperbilirubinämie bei Neu- und Frühgeborenen
Pädiat. Prax. 13 (1973/74) 213-230
- (2) BALLOWITZ, L.; F. HANEFELD
Effect of Drugs on Infant Gunn Rats under Phototherapy
Birth Defects: Orig. Art. Ser. 12 (1976) 61-80
- (3) BALLOWITZ, L.; F. HANEFELD; J. SCHMID
The Influence of various Aminoglycoside Preparations on
Bilirubin/Albumin Binding
J. Perinat. Med. 4 (1976) 168-183
- (4) BALLOWITZ, L.; G. GEUTLER; J. KROCHMANN; R. PANNITSCHKA;
G. and I. ROEMER
Phototherapy in Gunn Rats
Biol. Neonate 31 (1977) 224-229
- (5) BALLOWITZ, L.; J. SCHMID; M. SIEGERT; B. STEFFEN
Effects of Stabilizers in Preparations of Human Serum
Albumin on the Serum Bilirubin in Gunn Rats
Acta Paediatr. Scand. 67 (1978) 505-511
- (6) BALLOWITZ, L.; G. Geutler; A. GOEBEL; J. KROCHMANN
Dose-Response Relationship in Phototherapy
J. Pediatr. 92 (1978) 683-684
- (7) BALLOWITZ, L.; F. HANEFELD; A. BUNJAMIN; L. LIETZ;
G. STUETTGEN; D. WIRJADI
Effects of Riboflavin on Gunn Rats under Phototherapy
Pediatr. Res. 13 (1979) 1307-1315
- (8) BALLOWITZ, L.
Kernikterus
Monatsschr. Kinderheilk. 127 (1979) 598-600
- (9) BARTH, J.
Historische und aktuelle Aspekte der Fotosensibilisierung
Derm. Mschr. 162 (1976) 961-973

- (10) BEHRMANN, R. E.
Preliminary Report of the Committee on Phototherapy in
the Newborn Infant
J. Pediatr. 84 (1972) 135-147
- (11) BATHIA, J.
The Effect of Phototherapy on Amino Acids Solutions
containing Multivitamins
J. Pediatr. 96 (1980) 284-286
- (12) BRATLID, D.
Pharmacological Aspects of Neonatal Hyperbilirubinemia
Birth Defects: Orig. Art.Ser. 12 (1976) 184-191
- (13) BRODERSEN, R.
Bilirubin Transport in the Newborn Infant, reviewed with
relation to Kernicterus
J. Pediatr. 96 (1980) 349-356
- (14) CALL, N. B.; C. C. TISHER
The Urinary Concentrating Defect in the Gunn strain
of Rat. Role of Bilirubin.
J. Clin. Invest. 55 (1975) 319-329
- (15) MC DONAGH, A. F.; L. A. PALMA; D. A. LIGHTNER
Blue Light and Bilirubin Excretion
Science 208 (1980) 145-151
- (16) MC DONAGH, A. F.; L. M. RAMONAS
Jaundice Phototherapy: Micro Flow-Cell Photometry
reveals Rapid Biliary Response of Gunn Rats to Light
Science 201 (1978) 829-831
- (17) DRIESSEN, O. M. J.; N. SORGEDRAGER; M. F. MICHEL;
K. F. KERREBIJN; J. HERMANS
Variability and Predictability of the Plasma Concen-
tration of Ampicillin and Kanamycin in New-Born Infants
Europ. J. Clin. Pharmacol. 15 (1979) 133-137
- (18) FORTH, W.; D. HENSCHLER; W. RUMMEL
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich, 1977

- (19) GOODMAN, J. R.; M. M. THALER
Changes in Liver during Phototherapy
Western Pediatric Neonatology
- (20) GROSS, R.; P. SCHÖLMERICH
Lehrbuch der Inneren Medizin
F. K. Schattauer, Stuttgart - New York, 1977
- (21) HESS, W. F.
Beeinflussen Beta-Lactam-Antibiotika die Bilirubin-
Albumin-Bindung bei jungen Gunn-Ratten?
Inaug. Diss. FU Berlin, 1978
- (22) HOLLWICH, F.
Der Einfluß des Augenlichtes auf Stoffwechselvorgänge
Acta Neurovegetativa (Wien) 30 (1967) 201-215
- (23) JOHNSON, L.; F. SARMIENTO; W. A. BLANC; E. DAY
Kernicterus in Rats with an Inherited Deficiency of
Glucuronyl Transferase
Am. J. Dis. Childr. 97 (1959) 591-608
- (24) KOSTENBAUDER, H. B.; D. R. SANVORDEKER
Riboflavin Enhancement of Bilirubin Photocatabolism in
vivo
Experientia 29 (1973) 282-283
- (25) KELLER, W.; A. WISKOTT
Lehrbuch der Kinderheilkunde
Georg Thieme, Stuttgart, 1977
- (26) KÜHN, H. A.; I. SCHIRMEISTER
Innere Medizin
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1982
- (27) LODE, H.; G. KÜPPER
Aktivitätsverluste von Antibiotika in Infusionslösungen
Infection 1 (1973)
- (28) LUCEY, J. F.
The Effects of Light on the Newly Born Infant
J. Perinat. Med. 1 (1973) 147-152

- (29) LUCEY, J. F.
Neonatal Phototherapy: Uses, Problems and Questions
In: Stetson J. B., Swyer P. R. (Eds.)
Neonatal Intensive Care
St. Louis, Green (1975) 183-206
- (30) LYNN, B.
Recent Work on parenteral Penicillins
J. Hosp. Pharm. 29 (1971) 183-194
- (31) MARRE, R.; N. TARARA; T. LOUTON; K. SACK
Age-Dependent Nephrotoxicity and the Pharmacokinetics
of Gentamycin in Rats
Eur. J. Pediatr. 133 (1980) 25-29
- (32) MERCER; H. D.; R. C. GARG; J. D. POWERS; T. E. POWERS
Bioavailability and Pharmacokinetics of Several Dosage
Forms of Ampicillin in the Cat
Am. J. Vet. Res. 38 (1977) 1353-1359
- (33) MILER, I.; J. VONDRAČEK; L. HROMADKOVÁ
The Bactericidal Activity of Sera of Healthy Neonates
and of Newborns with Hyperbilirubinaemia to Escherichia
coli
Folia Microbiol. 24 (1979) 143-152
- (34) MOORE, D. E.
Photosensitization by Drugs
J. Pharm. Sci. 66 (1977) 1282-1284
- (35) OH, W.; H. KARECKI
Phototherapy and Insensible Water Loss
Amer. J. Dis. Child. 124 (1979) 230-232
- (36) OH, W.; A. C. YAO; J. S. HANSON; J. LIND
Peripheral Circulatory Response to Phototherapy in
Newborn Infants
Acta Paediat. Scand. 62 (1973) 49-54
- (37) OSTROW, J. D.
Photocatabolism of Labeled Bilirubin in the Congenitally
Jaundiced (Gunn) Rat
J. Clin. Invest. 50 (1971) 707-718

- (38) OSTROW, J. D.; C. S. BERRY; I. E. ZAREMBO
Studies on the Mechanism of Phototherapy in the
Congenitally Jaundiced Rat
In: Odell (1974)
Phototherapy in the Newborn: An Overview
- (39) QUINTILIANI, R.; C. H. NIGHTINGALE
Cefazolin
Annals of Internal Medicine 89 (1978) 650-656
- (40) RAFFANTI, E. F. jr.; J. C. KING
Effect of 'ph' on the Stability of Sodium Ampicillin
Solutions
American J. of Hospital Pharmacy 31 (1974) 745-751
- (41) RAMM, B.; G. HOFMANN
Biomathematik und Medizinische Statistik
Enke, Stuttgart, 1976
- (42) RUBALTELLI, F. F.; A. L. PIOVESAN; G. SEMENZATO;
A. BARBATO; G. ONGARO
Immune Competence Assessment in Hyperbilirubinemic
Newborns before and after Phototherapy
Helv. Paediat. Acta 32 (1977) 129-133
- (43) SACHS, L.
Angewandte Statistik
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1978
- (44) SCHEVING, L. E.; D. F. VEDRAL; J. E. PAULY
Daily Circadian Rhythm in Rats to D-Amphetamine
Sulphate: Effect of Blinding and Continuous Illumination
on the rhythm
Nature 219 (1968) 621-622
- (45) SCHMID, H. J.
Der Einfluß von antibiotischen Präparaten und deren
Lösungsvermittlern auf das Serum-Bilirubin der jungen
Gunn-Ratte mit und ohne Phototherapie
Inaug. Diss. FU Berlin, 1976

- (46) SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme, Stuttgart, 1979
- (47) SILVERMAN, W. A.; D. H. ANDERSEN; W. A. BLANC;
D. N. CROZIER
A Difference in Mortality Rate and Incidence of
Kernicterus among Premature Infants allotted to two
Prophylactic Antibacterial Regimens
Pediatrics 18 (1956) 614-625
- (48) SIMON, B.
Untersuchungen über den Einfluß der Fototherapie auf
die Blutkonzentration von Ampicillin, Gentamycin und
Cefazolin
Inaug. Diss. FU Berlin, in Vorbereitung
- (49) SIMON, C.; W. STILLE
Antibiotika-Therapie
Schattauer, Stuttgart - New York, 1979
- (50) SMALES, O. R. C.
Effect of Phototherapy on Thermal Environment of the
Newborn
Arch. Dis. Child. 53 (1978) 172-174
- (51) WALTER, A. M.; L. HEILMEYER
Antibiotika-Fibel
Georg Thieme, Stuttgart, 1975
- (52) WINDORFER, A. jun.; K. MIHAILOVA; W. PRINGSHEIM
Besteht erhöhte Gefahr einer Bilirubinenzephalopathie
im Neugeborenenalter durch eine medikamentöse Therapie?
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 1260-1267
- (53) WINDORFER, A. jun.
Wie gefahrlos sind die modernen Methoden zur Behand-
lung des physiologischen Neugeborenenikterus?
Klin. Pädiat. 186 (1974) 92-96
- (54) WINDORFER, A. jun.; G. FAXELIUS; L. O. BOREUS
Studies of Phototherapy in Newborn Infants
Acta Paediatr. Scand. 64 (1975) 293-298

- (55) WINDORFER, A. jr.; A. JOBKE
Störung der Medikamenten-Proteinbindung
Mschr. Kinderheilk. 125 (1977) 551-553
- (56) WINDORFER, A. jr.; K. O. HAGENMEYER, J. PRESCHER
Bedeutung von Gentamycin-Serumkonzentrationsmessungen
in der Pädiatrie
Mschr. Kinderheilk. 126 (1978) 75-80
- (57) WIRJADI, D.
Der Einfluß von Riboflavin auf den Effekt der Fotothe-
rapie bei jungen Gunn-Ratten
Inaug. Diss. FU Berlin, 1978
- (58) WU, P. Y. K.; J. E. HODGMAN
Insensible WaterLoss in Preterm Infants: Changes with
Postnatal Development and Non-ionizing Radiant Energy
Pediatrics 54 (1974)
- (59) WU, P. Y. K.; A. MOOSA
Effect of Phototherapy on Nitrogen and Electrolyte
Levels and Water Balance in Jaundiced Preterm Infants
Pediatrics 61 (1978) 193-198
- (60) YEARY, R. A.; K. J. WISE; D. R. DAVIS
Activation of Hepatic Microsomal Glucuronyl Transferase
from Gunn Rats by exposure to Light
Life Sci. 17 (1975) 1887-1890

Besonderen Dank an Frau Professor Dr. L. Ballowitz für die Überlassung des Themas, für ihre Bereitschaft, jederzeit auf meine Fragen einzugehen, für ihr förderndes Interesse an meiner Arbeit und die kritische Durchsicht.

Ebenfalls danke ich Frau Dr. M. Chahin für ihre aufmerksame Hilfestellung im Labor und bei der Auswertung der bakteriologischen Befunde.

Für die Betreuung der Versuche zu Beginn der Arbeit danke ich Herrn Dr. H. J. Schmid.

Dank gilt auch den Tierpflegern Frau R. Ludwig - und Herrn A. Dinzel für ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Für die Bereitstellung der Injektionslösungen sei den folgenden Firmen Dank gesagt: Bayer/Leverkusen für Ampicillin, Boehringer/Mannheim für Cefazolin und Merck/Darmstadt für Gentamycin.

Die Firma Bayer stellte zusätzlich Literatur zur Verfügung.

LEBENS LAUF

Am 27.07.1935 wurde ich, Barbara Sixt, als Tochter des Generals a.D. Friedrich M. H. Sixt und seiner Ehefrau Lisa, geb. Klinge, in Breslau, Schlesien geboren.

Von 1941 bis 1952 besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium in Icking/München bis zum Abschluß der Mittleren Reife. Daran schloß sich eine einjährige Ausbildung an der Städtischen Frauenfachschule in München an.

Von 1953 bis 1955 folgte meine Ausbildung zur Säuglings- und Kinderkrankenschwester an der Universitäts-Kinderklinik in Münster, Westfalen mit anschließender Tätigkeit an derselben Klinik bis 1957.

Von 1957 bis 1958 ließ ich mich an der Krankenpflegeschule des Bayerischen Roten Kreuzes in München zur Erwachsenen-Krankenschwester ausbilden. Bis 1964 war ich als Krankenschwester zunächst im Rotkreuz-Krankenhaus I in München (1 Jahr Innere Medizin), dann in der Chirurgischen Privatklinik Dr. Fischer in Genf, Schweiz (1 Jahr), im Hospital Albert Schweitzer in Lambarene, Gabun, Afrika (3 Jahre Innere Medizin und Chirurgie) und zuletzt im Krankenhaus 'Rechts der Isar' in München (1/2 Jahr Neurochirurgie) tätig.

Von 1964 bis 1965 besuchte ich die Hebammenschule der Universitäts-Frauenklinik in Heidelberg.

Anschließend war ich zunächst Lehrgangsleiterin für Schwesternhelferinnen des Bayerischen Roten Kreuzes in München und dann von 1967 bis 1974 Hebamme an der II. Universitäts-Frauenklinik in München.

Während dieser Zeit hatte ich einen Lehrauftrag an der Volkshochschule in München für Schwangerenberatung und Säuglingspflege.

Von 1975 bis 1976 folgte eine Tätigkeit als Lehrschwester an der Berufsfachschule für Krankenpflege an der Stiftsklinik Augustinum in München.

Die Hochschulreife erlangte ich 1975 nach einem dreijährigen 'Lehrgang zur Vorbereitung auf das Abitur' der Deutschen Akademiker-Gesellschaft in München.

1976 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.

1978 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, 1979 den I. Abschnitt und 1981 den II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Nach der Ausbildung im Praktischen Jahr in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie/Geburtshilfe folgte am 30.11.1982 der III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 07.12.1982.

Seit März 1983 bin ich tätig als Assistenzärztin in der Abteilung 'Innere Medizin' am DRK-Krankenhaus Mark Brandenburg (Akademisches Lehrkrankenhaus) in Berlin.

